Jéssica Natuline Ianof

**Análise comparativa do eletroencefalograma em pacientes
com doença de Alzheimer e lesão axonal difusa**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

São Paulo

2017

Jéssica Natuline Ianof

**Análise comparativa do eletroencefalograma em pacientes
com doença de Alzheimer e lesão axonal difusa**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

São Paulo

2017

Dedicatória

À minha mãe Maria, por todo amor e por me ensinar a ser forte e seguir sempre em frente.

À Jenifer, por ser a melhor irmã e amiga que eu poderia ter, por todo o amor, por sempre cuidar de mim e por estar comigo em todos os momentos.

Aos meus sobrinhos Gustavo e Júlia, por me mostrarem como a vida pode ser bela.

Ao meu namorado Ricardo, por estar sempre ao meu lado e por dividir seus sonhos comigo.

Ao meu cunhado Lucas, pela sua amizade e por sempre animar os momentos em família.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, por me abrir as portas do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP e por despertar em mim a vontade de sempre aprender mais.

Ao Prof. Dr. Renato Anghinah, por me orientar e me deixar participar de um ambulatório tão importante e especial – o Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós-TCE (ARCO) no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

Ao Prof. Dr. Renato Teodoro Ramos, por ter me dado a oportunidade de trabalhar no LIM-23 no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e por suas contribuições no exame de qualificação.

Ao Prof. Dr. Francisco José Fraga da Silva, da Universidade Federal do ABC (UFABC), por toda a ajuda na análise dos dados.

Ao Prof. José Luiz Carlos Demario e à Prof^a. Regina Baratho, por toda ajuda na análise estatística.

Ao Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva e à Prof^a. Dr^a. Selma Lancman, pelas contribuições durante o exame de qualificação.

A todos os amigos dos grupos ARCO e GNCC, por tornarem essa jornada mais leve.

À Dark Martins, por tudo o que me ensinou sobre eletroencefalograma e pela sua amizade.

À Simône Rebouças e Reiko Simomura, por estarem sempre dispostas a ajudar.

À Thais Figueira, por todo seu apoio ao longo dessa jornada.

Às voluntárias dona Odaléia Lowy e Alcione Lowy, por tornarem os dias no ambulatório mais fáceis e alegres.

E, principalmente, aos participantes do estudo e seus familiares, por toda sua ajuda e paciência. Sem vocês nada disso seria possível.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	01
1.1 Doença de Alzheimer	01
1.2 Traumatismo cranioencefálico	03
1.3 Eletroencefalograma.....	07
2. Objetivos.....	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
3. Materiais e métodos	12
3.1 Aspectos éticos.....	12
3.2 Amostra	12
3.3 Critérios de inclusão	12
Instrumentos utilizados para a classificação do grau de disfunção cognitiva (leve/moderada) nos pacientes e controles.....	13
3.4 Critérios de exclusão.....	14
3.5 Avaliação dos pacientes	14
Instrumentos utilizados para a avaliação cognitiva nos pacientes e adultos controles.....	14
3.6 EEG.....	16
Avaliação preliminar do estado do indivíduo da amostra.....	16
Montagem do EEG.....	16
Condições do estado de repouso do EEG.....	16
Avaliação do estado do indivíduo durante o registro do EEG.....	17
3.7 Análise dos dados	17
Análise preliminar dos dados.....	17

Análise de frequência.....	17
Análise dos dados pelo método eLORETA.....	18
Análise estatística.....	20
4. Resultados	24
5. Discussão	48
6. Conclusões	58
7. Anexos.....	59
Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética.....	59
Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
Anexo C. Avaliação CDR	67
Anexo D. Escala Rancho Los Amigos.....	68
Anexo E. MEEM.....	69
Anexo F. FV.....	70
Anexo G. TDR.....	71
Anexo H. Configuração de 32 canais da touca de EEG.....	72
Anexo I. Configuração de 64 canais da touca EEG.....	73
Anexo J. Configuração de 128 canais da touca de EEG.....	74
8. Referências Bibliográficas	75
Apêndices	

Lista de abreviaturas e siglas

A β 42 – peptídeo β -amiloide 42

AES EPN – American Electroencephalographic Society guideline for Electrode Position Nomenclature

Ag/AgCl – prata/cloreto de prata

APT – amnésia pós-traumática

ARCO – Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós-TCE

CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CCL – comprometimento cognitivo leve

CDR – Clinical Dementia Rating

CSF – líquido cefalorraquidiano

CTL – controle

Cz – *central zone*

DA – doença de Alzheimer

DFT – demência frontotemporal

DP – desvio padrão

EEG – eletroencefalograma

EEGq – eletroencefalograma quantitativo

eLORETA – tomografia eletromagnética exata de baixa resolução (do inglês, *exact low resolution brain electromagnetic tomography*)

ERP – potenciais evocados relacionados a eventos (do inglês, *event-related potential*)

FFT – transformada rápida de Fourier

FV – teste de fluência verbal

Fz – *frontal zone*

GNCC – Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Hz – Hertz

IBM – International Business Machines

ICA – análise de componentes independentes

IPq – Instituto de Psiquiatria

Kohm – kilo ohm

LAD – lesão axonal difusa

LEA – lesão encefálica adquirida

LIM 23 – Laboratório de Psicofarmacologia e Psicofisiologia Clínica

LORETA – tomografia eletromagnética de baixa resolução (do inglês, *low resolution brain electromagnetic tomography*)

μV – microvolt

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental

MNI – Montreal Neurological Institute

n – número

p – nível de significância estatística

PET – tomografia por emissão de pósitrons

PPA – proteína precursora amiloide

P-tau – tau fosforilado

RM – ressonância magnética

s – segundo

sLORETA – tomografia eletromagnética padronizada de baixa resolução (do inglês, *standardized low resolution brain electromagnetic tomography*)

SnPM – mapeamento estatístico não paramétrico

SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único

SPSS – Social Package for the Social Science

TCE – traumatismo cranioencefálico

TDR – teste do desenho do relógio

TF – *time frequency*

Lista de tabelas

Tabela 1. Perfil sociodemográfico e variáveis cognitivas dos indivíduos.....	24
Tabela 2. Frequência de diagnóstico dos indivíduos.....	25
Tabela 3. Perfil sociodemográfico dos entrevistados estratificados por grupo diagnóstico.....	27
Tabela 4. Faixas de escolaridade por grupo diagnóstico.....	27
Tabela 5. Variáveis cognitivas por grupo diagnóstico.....	28
Tabela 6. Médias e desvios padrão para as variáveis cognitivas dos grupos investigados.....	29
Tabela 7. Presença ou não de assimetria no traçado por grupo diagnóstico.....	30
Tabela 8. Frequências encontradas nos grupos investigados.....	31
Tabela 9. Picos da frequência alfa encontrada nos grupos investigados.....	31
Tabela 10. Média do pico da frequência alfa nos grupos investigados.....	31
Tabela 11. Escala ponderal para avaliação do EEG nos grupos investigados.....	33
Tabela 12. Presença ou não de assimetria no LORETA por grupo diagnóstico.....	34
Tabela 13. Presença ou não de diminuição bilateral da atividade hipocampal no LORETA por grupo diagnóstico.....	36
Tabela 14. Perfil sociodemográfico dos entrevistados estratificados por subgrupo diagnóstico.....	37
Tabela 15. Médias e desvios padrão para as variáveis cognitivas dos subgrupos investigados.....	38
Tabela 16. Presença ou não de assimetria no traçado por subgrupo diagnóstico.....	38
Tabela 17. Média do pico da frequência alfa nos subgrupos investigados.....	39
Tabela 18. Presença ou não de assimetria no LORETA por subgrupo diagnóstico.....	39
Tabela 19. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL < DA) através do uso do software eLORETA.....	40

Tabela 20. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA ($CTL > DA$) através do uso do software eLORETA.....42

Tabela 21. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e DA ($CTL > DA$) através do uso do software eLORETA.....43

Tabela 22. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e LAD ($CTL < LAD$) através do uso do software eLORETA.....45

Tabela 23. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e LAD ($CTL < LAD$) através do uso do software eLORETA.....46

Lista de figuras

Figura 1: Exemplo de escala de cores para comparação entre os grupos.....	22
Figura 2: Comparação entre os grupos CTL e DA, na análise com 32 canais, para a banda beta 3 através do uso do software eLORETA.....	23
Figura 3. Causas de TCE.....	25
Figura 4. Causas detalhadas de TCE.....	26
Figura 5. Traçado do EEG de um indivíduo CTL – simétrico e com 10 Hz de frequência.....	32
Figura 6. Traçado do EEG de um indivíduo com DA – simétrico e com 8 Hz de frequência.....	32
Figura 7. Traçado do EEG de um indivíduo com LAD – simétrico e com 10 Hz de frequência.....	32
Figura 8. Atividade hipocampal simétrica, vista pelo LORETA, em indivíduo CTL.....	34
Figura 9. Atividade hipocampal assimétrica (menor atividade hipocampal direita), vista pelo LORETA, em paciente com DA.....	35
Figura 10. Atividade hipocampal assimétrica (menor atividade hipocampal esquerda), vista pelo LORETA, em paciente com LAD.....	35
Figura 11. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL < DA) através do uso do software eLORETA.....	41
Figura 12. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL > DA) através do uso do software eLORETA.....	43
Figura 13. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL > DA) através do uso do software eLORETA.....	44
Figura 14. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e LAD (CTL < LAD) através do uso do software eLORETA.....	46
Figura 15. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e LAD (CTL < LAD) através do uso do software eLORETA.....	47

Resumo

Ianof JN. Análise comparativa do eletroencefalograma em pacientes com doença de Alzheimer e lesão axonal difusa [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Entre as lesões encefálicas adquiridas (LEAs) causadas por processos degenerativos, destaca-se a doença de Alzheimer (DA), que é uma demência que acomete uma grande parcela da população idosa e caracteriza-se pela presença de emaranhados neurofibrilares e placas senis. Exames de ressonância magnética (RM) mostram atrofia do córtex entorrinal, hipocampo, amígdala e da região para-hipocampal. Já a tomografia por emissão de pósitrons (PET) aponta redução do metabolismo cerebral de glicose em regiões como o lobo temporal e cíngulo posterior. O alentecimento do eletroencefalograma (EEG) pelo aumento das ondas teta e a diminuição da frequência alfa são mais evidentes em indivíduos com algum tipo de lesão encefálica. O traumatismo cranioencefálico (TCE) caracteriza-se por ser uma LEA não degenerativa e não congênita e é provocado por uma força mecânica externa. Espera-se um prejuízo, permanente ou temporário, nas funções cognitiva, física e psicossocial, com diminuição ou alteração do estado de consciência. Uma das principais causas de TCE é a lesão axonal difusa (LAD), causada por mecanismos de aceleração-desaceleração. Frequentemente as regiões ventral e lateral dos lobos frontal e temporal são danificadas. **Objetivo:** Entender as diferenças dos mecanismos funcionais entre os grupos – DA e LAD – com queixa de memória, sob o ponto de vista eletroencefalográfico. **Métodos:** Participaram deste estudo 85 indivíduos adultos. Destes, 34 haviam recebido o diagnóstico de DA, 32 de LAD e 19 eram adultos saudáveis. Foram aplicados o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o teste do desenho do relógio (TDR) e o teste de fluência verbal (FV) para a categoria animais. Os indivíduos foram submetidos ao EEG de alta resolução com 128 canais. As fontes corticais dos ritmos do EEG foram estimadas pela análise por tomografia eletromagnética exata de baixa resolução (eLORETA). **Resultados:** Observou-se que a média da frequência registrada no EEG está dentro da normalidade nos grupos DA e LAD. A análise por eLORETA mostrou que, em comparação ao grupo controle (CTL), o grupo DA apresentou aumento da atividade teta nos lobos parietal e frontal e diminuição da atividade alfa 2 nos lobos parietal, frontal, límbico e occipital. Em comparação ao grupo CTL, o grupo LAD apresentou aumento da atividade teta nas áreas límbica, occipital sub-lobar e temporal. **Conclusão:** Os resultados sugerem que os indivíduos com DA e com LAD apresentam comprometimento da atividade elétrica em áreas importantes para a memória e aprendizagem.

Descritores: demência; doença de Alzheimer; traumatismos encefálicos; lesão axonal difusa; eletroencefalografia; ondas encefálicas

Abstract

Ianof JN. Comparative analysis of the electroencephalogram in patients with Alzheimer's disease and diffuse axonal injury [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Acquired brain injuries (ABI) caused by degenerative processes include Alzheimer's disease (DA), which is a dementia that affects a large part of the elderly population and is characterized by the presence of neurofibrillary tangles and senile plaques. Magnetic resonance (MR) imaging shows atrophy of the entorhinal cortex, hippocampus, amygdala and para-hippocampal area. Positron emission tomography (PET) points to a reduction in the cerebral metabolism of glucose in regions such as the temporal lobe and posterior cingulate. Traumatic brain injury (TBI) is a non-degenerative and non-congenital ABI and is caused by an external mechanical force. Impairment, permanent or temporary, is expected in cognitive, physical and psychosocial functions, with a decrease or alteration of the state of consciousness. One of the main causes of TBI is diffuse axonal injury (DAI), caused by acceleration-deceleration mechanisms. Often the ventral and lateral regions of the frontal and temporal lobes are damaged. **Objective:** To understand the differences in the functional mechanisms between the AD and DAI groups – with memory complaints, from the electroencephalographic point of view. **Methods:** The study included 85 adult subjects. Of these, 34 had received the diagnosis of AD, 32 of DAI and 19 were healthy adults. The Mini-Mental State Examination (MMSE), the clock drawing test (CDT) and the verbal fluency test (VF) for the animals category were applied. Subjects were submitted to high resolution EEG with 128 channels. Cortical sources of EEG rhythms were estimated by exact low resolution electromagnetic tomography (eLORETA) analysis. **Results:** The eLORETA analysis showed that, in comparison to the control (CTL) group, the AD group presented increased theta activity in the parietal and frontal lobes and decreased alpha 2 activity in the parietal, frontal, limbic and occipital lobes. In comparison to the CTL group, the DAI group presented increased theta activity in the limbic, occipital sublobar and temporal areas. **Conclusion:** The results suggest that individuals with AD and DAI have impairment of electrical activity in areas important for memory and learning.

Descriptors: dementia; Alzheimer disease; brain injuries; diffuse axonal injury; electroencephalography; brain waves

1. Introdução

1.1 Doença de Alzheimer

Os países desenvolvidos e em desenvolvimento passaram por uma transição demográfica, com aumento da população idosa. Isso se deve às melhorias no sistema de saúde e à consequente diminuição da taxa de mortalidade. Além disso, também houve uma redução da taxa de natalidade (Bottino et al., 2008). Por conta desse rápido crescimento, as demências se tornaram um grande problema de saúde pública (Graham, 1997).

A doença de Alzheimer (DA) destaca-se entre as lesões encefálicas adquiridas (LEAs) causadas por processos degenerativos (Smania et al., 2013). É a forma de demência mais comum entre os idosos (Fratiglioni et al., 2000), sendo responsável por 35 a 80% dos casos de demência nesses indivíduos (Griberg et al., 2013). É também a causa mais frequente de demência na população idosa brasileira (Nitrini et al., 2004).

Devido ao aumento da população idosa, o número de pessoas com demência deverá ser maior que 81 milhões em 2040 (Ferri et al., 2005). Atualmente, cerca de 40 milhões de pessoas no mundo têm DA (Uflacker e Doraiswamy, 2017) e a estimativa é que esse número chegue a 65,7 milhões em 2030 (Wilmo et al., 2010). A DA é a principal causa de dependência funcional, institucionalização e mortalidade entre a população idosa (Qiu, 2012).

Nos Estados Unidos, estima-se que há 5,2 milhões de pessoas, com 65 anos ou mais, cujo diagnóstico é de DA. Esse número deve triplicar nos próximos 40 anos. A quantidade de casos e a prevalência projetada são similares na Europa e no resto do mundo. A prevalência e a incidência de demência são relativamente baixas em pessoas com 60 a 65 anos de idade, havendo um aumento exponencial com a idade, chegando a 50% nas pessoas com 85 anos (Lopez, 2011).

No Brasil, a estatística é muito semelhante à mundial. O estudo populacional realizado em Catanduva, no Estado de São Paulo, avaliou 25% dos idosos e a prevalência de demência encontrada foi semelhante à da literatura. Herrera et al. (1998) observaram uma prevalência de 7,1% de casos de demência em uma população de 1656 indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos. Em Catanduva, 55,1% dos casos de demência receberam o diagnóstico de doença de Alzheimer (Herrera et al., 2002).

Aumento da idade, baixo nível educacional e presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE estão associados a riscos de incidência aumentados para a doença de Alzheimer (Lindsay et al., 2002). Outros fatores de risco relativo são trauma cranioencefálico e histórico familiar de síndrome de Down (Jelic, 1999; Oliveira et al., 2008). Continuam, contudo, desconhecidos os mecanismos etiológicos da doença, devendo ser considerados desde fatores ambientais até fatores endógenos idiossincráticos.

Para Selkoe (2001), a DA caracteriza-se por maciça perda sináptica e pela morte neuronal nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como o córtex, o hipocampo e suas regiões adjacentes.

A DA é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por uma demência progressiva (Nizzari et al., 2012), sendo que o seu diagnóstico definitivo ainda não pode ser estabelecido sem a análise histológica do cérebro (biópsia ou necrópsia), na qual se observa uma degeneração específica no tecido cerebral, em especial nos neurônios piramidais, com marcada presença intracelular de emaranhados neurofibrilares (a hiperfosforilação da proteína tau leva ao comprometimento da integridade neuronal) e placas senis (β -amiloides) – que resultam do metabolismo anormal da proteína precursora amiloide (PPA) – no compartimento extracelular, acompanhadas de outras alterações estruturais, tais como degeneração granulovacuolar, atrofia dendrítica e perda de sinapses neurais (Forlenza, 2005; Terry, 1994; James et al., 2015).

A evolução do acometimento neuropatológico pode ser subdividida em vários estágios, iniciando-se no período pré-sintomático com o envolvimento do córtex transentorrinal, progredindo para as estruturas límbicas e do hipocampo, finalmente envolvendo o isocórtex e mais intensamente as áreas associativas neocorticais (Braak e Braak, 1991). Outra estrutura afetada pela DA é o núcleo basal de Meynert, constituído por neurônios colinérgicos (Mesulam, 2000). Esse modelo de estadiamento neuropatológico está de acordo com o quadro que se observa em relação à sequência específica de achados do declínio cognitivo no curso da DA, que se inicia com alterações na memória de longa duração, principalmente episódica, nas funções visuoespaciais e atenção. Seguem-se alterações nas funções verbais e na memória de curta duração (Almkvist e Bäckman, 1993).

Os pacientes com DA podem ter acesso limitado às memórias que moldam seu autoconhecimento, autoconsciência e autoimagem, resultando em um senso de identidade comprometido (Haj e Antoine, 2017). Ao longo do curso da doença, outros

sintomas podem aparecer, como desorientação, alterações de humor, confusão, alterações mais graves de memória, alterações comportamentais, dificuldades para falar, engolir e andar (Winblad et al., 2016).

Vários sistemas de neurotransmissores são afetados pela doença, mas as alterações mais consistentes são as dos neurônios colinérgicos (Coyle et al., 1983). Demonstrou-se que a gravidade da deficiência colinérgica está diretamente associada à intensidade do quadro demencial (Bierer et al., 1995) e é sabido que a realização do bloqueio da transmissão colinérgica leva ao comprometimento cognitivo (Tata et al., 2014). A partir dessas informações, foi elaborada a “hipótese colinérgica” para explicar os achados da DA (Nordberg, 1996; Francis et al., 1999).

A incerteza inerente ao diagnóstico clínico da doença de Alzheimer tem aumentado a procura por biomarcadores. Um diagnóstico definitivo requer confirmação histopatológica, mas, com o desenvolvimento e o aprimoramento dos exames de imagem, o diagnóstico de doença de Alzheimer provável torna-se mais fácil (Johnson et al., 2012). Exames de ressonância magnética (RM) mostram atrofia do córtex entorrinal, hipocampo, amígdala e da região para-hipocampal em pacientes com essa demência. Já a tomografia por emissão de pósitrons (PET) aponta redução do metabolismo cerebral de glicose em regiões como o lobo temporal e cíngulo posterior (Laxton et al., 2010). Os biomarcadores mais promissores são as proteínas tau e os peptídeos β -amiloide 42 (A β 42) do líquido cefalorraquidiano (CSF). Um nível diminuído de A β 42 em conjunto com um nível elevado de tau ou tau fosforilado (P-tau) diferencia os pacientes com DA de sujeitos controles ou de pacientes com outras condições neurológicas com elevada precisão (Blennow e Hampel, 2003; Tapiola et al., 2009).

1.2 Traumatismo cranioencefálico

O trauma cranioencefálico (TCE) é um dano não degenerativo e não congênito provocado por uma força mecânica externa. É esperado um prejuízo, permanente ou temporário, nas funções cognitiva, física e psicossocial, com diminuição ou alteração do estado de consciência (Jang, 2009).

O TCE é considerado uma “epidemia silenciosa” (Langlois e Sattin, 2005), sendo a maior causa de morbidade e mortalidade (Hay et al., 2016) e a principal causa de morte e sequela em crianças e adultos jovens nos países industrializados ocidentais

(Kraus, 1993; McArthur et. al., 2004). Anualmente, o TCE afeta cerca de 10 milhões de pessoas, levando à morte ou hospitalização (Hyder et al., 2007).

No Brasil, estima-se que os custos médios por admissão devido a um TCE sejam cerca de R\$ 1250,00 (Almeida et al., 2016). Não há muitos dados epidemiológicos brasileiros, mas a estimativa é que ocorram de 700 mil a 1,1 milhão de casos novos por ano, sendo que 20% dessas pessoas sofrem um TCE moderado ou severo (Freire et al., 2011).

A epidemiologia do TCE está mudando devido ao aumento de veículos motorizados em diversos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população no hemisfério oeste, o que tem aumentado a incidência de traumas por quedas nos idosos (Faul et al., 2010).

Aproximadamente 80% dos indivíduos que sofreram um TCE leve podem retornar ao trabalho, enquanto somente 20% das pessoas que sofreram um TCE moderado e 10% das que sofreram um TCE grave retornam às suas rotinas (Schewinsky, 2008; Harmon e Lawrence, 2001).

Apesar de a causa principal do TCE variar em diferentes países, em geral, as causas mais frequentes que acometem a população civil são acidentes veiculares (50%), quedas (21%), assaltos e roubos (12%) e acidentes durante atividades de lazer (10%) (Adekoya e Majumder, 2004). A taxa de mortalidade também sofre grande variação, sendo mais baixa em países com menor violência no trânsito (Cameron et al., 2004).

A lesão encefálica definitiva que se estabelece após o TCE é o resultado de mecanismos fisiopatológicos que se iniciam com o acidente e se estendem por dias a semanas. As lesões cerebrais são classificadas em primárias e secundárias, do ponto de vista didático (Goodman, 1999). As lesões primárias são aquelas que ocorrem no momento do trauma, enquanto as secundárias decorrem de uma cascata inflamatória que se inicia após o acidente e são resultantes da interação de fatores intra e extracerebrais – que se somam para inviabilizar a sobrevivência de células encefálicas poupadas pelo trauma inicial (Andrade et al., 2009).

A necrose é o principal mecanismo de morte celular no TCE – uma falência energética leva à incapacidade da célula de manter sua homeostase. Esse processo envolve uma resposta inflamatória de maior intensidade ao seu redor. Os mais conhecidos estímulos que levam à necrose são a excitotoxicidade e o estresse oxidativo (Andrade et al., 2009). A excitotoxicidade é o mecanismo pelo qual o glutamato e

outros neurotransmissores excitatórios causam lesão celular (Lipton e Rosenberg, 1994). O estresse oxidativo é o resultado da ação de radicais livres no tecido. No TCE, a hipóxia é o principal fator para o acúmulo de radicais livres, embora o glutamato contribua para esse quadro (Wilson e Gelb, 2002).

As lesões encefálicas no TCE podem ser classificadas em difusas e focais. As lesões difusas são aquelas que acometem o cérebro como um todo. Usualmente, elas são decorrentes de forças cinéticas que levam à rotação do encéfalo dentro da caixa craniana. Podem ser encontradas disfunções por estiramento ou ruptura tanto de axônios como de estruturas vasculares de diferentes regiões do encéfalo (Andrade et al., 2009).

A lesão axonal difusa (LAD) refere-se à perda de consciência por mais de 6 horas, associada ao TCE sem distúrbio metabólico ou lesão expansiva visível na tomografia que justifiquem o quadro (Gennarelli e Graham, 1998).

A LAD é classificada como leve, moderada ou grave, de acordo com o tempo de coma. Na LAD leve, o coma tem duração de 6 a 24 horas. O paciente pode evoluir com déficits psicológicos e/ou neurológicos. Na LAD moderada, presente em 20% dos casos de TCE grave, o coma é superior a 24 horas. Na LAD grave, presente em 16% dos pacientes com TCE grave, o coma pode durar dias ou semanas (Gennarelli, 1993).

Na LAD, a tomografia pode ser normal ou apresentar pequenos pontos hemorrágicos próximos aos núcleos da base, no tronco ou na região parassagital (Medana e Esiri, 2003). Os métodos convencionais de neuroimagem são, na maioria das vezes, insensíveis à LAD (Reis et al., 2015). Imagens de ressonância magnética por tensor de difusão (DTI) podem ser úteis no diagnóstico e follow-up de pacientes (Bazarian et al., 2012; Grossman et al., 2013).

O movimento violento da cabeça para frente e para trás e de um lado para outro resulta na aceleração do cérebro. Ao final desse movimento, dá-se uma desaceleração (Nuwer, 2005). O mecanismo de aceleração-desaceleração desencadeia as forças rápidas rotacionais que são atribuídas à força de cisalhamento (Strich, 1956; Liu et al., 2014), podendo levar à lesão axonal difusa (Engberg e Teasdale, 2004). O estiramento axonal decorrente do movimento de rotação do encéfalo no momento do trauma deve ser o responsável pela LAD. A lesão desenvolve-se e estabelece-se após uma sequência de eventos que pode durar horas (Medana e Esiri, 2003).

As fossas do crânio humano (anterior, média e posterior) apresentam cristas ósseas e outras restrições físicas à base do cérebro, particularmente aos polos temporais, o que pode danificar a base do cérebro durante um trauma severo (Nuwer, 2005).

Áreas cerebrais extensas podem ser afetadas pela LAD e uma cascata de processos pode ser desencadeada – como falha no transporte axonal (originado pela lesão de estruturas intracelulares) e dano difuso com descontinuidade funcional do axônio (Rapp et al., 2015). Os danos microscópicos nos axônios afetam os tratos cerebrais (Vieira et al., 2016), sendo as áreas mais comumente afetadas pela LAD os lobos frontais mediais, o corpo caloso e os pedúnculos cerebelares superiores (Sohlberg e Mateer, 2001).

A LAD é responsável por cerca de um terço das mortes por TCE e é a principal causa de déficit entre os sobreviventes. Esses déficits incluem alterações motoras e cognitivas/comportamentais, que requerem tratamento em longo prazo (Adams et al., 1982).

O tipo e o grau de comprometimento cognitivo pós-TCE variam muito, dependendo da severidade e do local do dano. Os mecanismos de aceleração-desaceleração frequentemente danificam as regiões ventral e lateral dos lobos frontal e temporal. Dessa forma, as sequelas mais comumente encontradas são déficits na atenção e na memória, dificuldade em aprender novas informações, em resolver problemas e em planejar e problemas associados à impulsividade e ao autocontrole. Inicialmente, os déficits de atenção são os mais comuns e, usualmente, envolvem dificuldade na manutenção da atenção dividida (Freire et al., 2011).

A memória de longo prazo geralmente é restaurada, mas algumas pessoas continuam tendo dificuldade para aprender e reter novas informações. A memória de trabalho é frequentemente afetada nos diferentes estágios – codificação, armazenamento e recuperação. Essas alterações têm um impacto significativo na reintegração social e profissional do indivíduo (Zafonte et al., 1996; Vallat-Azouvi et al., 2007).

Quando há lesão bilateral do hipocampo, o mecanismo de retenção da memória de aprendizagem de longo prazo é altamente prejudicado ou perdido (Freire et al., 2011).

É muito comum os pacientes com TCE apresentarem déficits na memória prospectiva, que é um dos domínios cognitivos mais importantes da vida diária (Fleming et al., 2017). Ele envolve lembrar-se de realizar ações planejadas em certos

momentos do futuro, como comprar pão no caminho de casa, colocar uma carta no correio, dar um recado a um colega (Kondo et al., 2010). A memória prospectiva é um processo cognitivo complexo que depende dos sistemas frontal e hipocampal (Okuda et al., 1998). Esse tipo de memória necessita de redes cerebrais intactas para que possa funcionar de forma adequada. Na LAD, ocorre o rompimento dessas conexões, o que resulta em falha da memória prospectiva e dificulta o dia a dia do indivíduo (Capruso e Levin, 1992).

Apesar de a DA e a LAD terem mecanismos diferentes de lesão, queixas como déficits de memória e dificuldade para aprender novas informações são comuns aos dois grupos de pacientes.

1.3 Eletroencefalograma

O eletroencefalograma (EEG) é o único instrumento de diagnóstico clínico que reflete diretamente o funcionamento neuronal cortical (Neiman e Hanna, 2009; Rapp et al., 2015). Ele tem sido utilizado desde 1929, quando foi publicado o trabalho do psiquiatra alemão Hans Berger, inventor do método (Berger, 1929). Nas últimas duas décadas, observou-se um crescimento significativo no EEG como método de pesquisa (Jeong, 2004). Esse exame é um registro de escalpo da atividade elétrica cerebral, resultante da representação espaço-temporal de potenciais pós-sinápticos síncronos. O mais provável é que as principais fontes geradoras desses campos elétricos estejam perpendicularmente orientadas em relação à superfície cortical, como os neurônios piramidais corticais (Dayle e Pedley, 1990).

O registro gráfico do sinal do EEG pode ser interpretado como flutuações de voltagem com mistura de ritmos, podendo ter frequentemente aparência sinusoidal, com frequências entre 1 e 70 Hz. Na prática clínico-fisiológica, as ondas encefálicas são classificadas por frequência e são agrupadas em bandas de interesse clínico: delta (0,5 a 4 Hz), teta (4,1 a 8,0 Hz), alfa (8,1 a 12,5 Hz) e beta (>13 Hz). Durante a vigília relaxada, o EEG normal em adultos é predominantemente composto de frequências na banda alfa, as quais são geradas por interações dos sistemas córtico-cortical e tálamo-cortical (Steriade et al., 1990; Lopes da Silva, 1991).

O EEG quantitativo (EEGq) é um exame topográfico-funcional, distinto da tomografia computadorizada e da ressonância nuclear magnética, que são exames de imagem morfológica ou estrutural, sendo sua indicação distinta destes (Orrison et al.,

1995). Por esse motivo, a análise quantitativa e topográfica tem como base o traçado do EEG, sendo apenas uma evolução tecnológica deste, sem substituí-lo (Lesser, 1994). Dentro desse cenário, a inclusão do EEGq nos protocolos de pesquisa diagnóstica poderia ser justificada por sua larga disponibilidade, baixo custo e utilização de procedimentos não invasivos, o que possibilita a realização de exames seriados e o acompanhamento da evolução do estado neurológico (Babiloni et al., 2015; Cassani et al., 2014; Cassani et al., 2017).

Nos últimos anos, diferentes técnicas de quantificação de EEG têm se provado eficientes no estudo dos processos cognitivos (Rappelsberger e Petsche, 1988, Anghinah et al., 2000; Kwak, 2006). Segundo as “Recomendações para o registro/interpretação do mapeamento topográfico do EEG” da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica, de forma geral o EEG de rotina tem uso estabelecido de longa data para ajudar na avaliação de demências e encefalopatias, especialmente quando o diagnóstico permanece aberto após as avaliações clínicas iniciais (Luccas et al., 1999; Caramelli et al., 2011). Corroborando essas diretrizes, a Academia Americana de Neurologia e a Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica, em suas recomendações para a utilização do EEGq, apontam como positivamente recomendada a utilização do método quantitativo em quadros demenciais, baseando-se em evidências oriundas de um ou mais estudos clínicos metodologicamente bem elaborados – com grupo controle, estudo de coorte – ou em opiniões de especialistas, e/ou relatos de casos sem estudos aleatórios ou comparados a grupos controle (Nuwer, 1996).

Os estudos mostram que a frequência do ritmo dominante (alfa) não deve ser menor que 8 Hz em um indivíduo idoso normal. A análise visual do EEG já pode ser útil no auxílio diagnóstico da DA, sendo indicada em protocolos clínicos para o diagnóstico dessa doença (Claus et al., 1999; Crevel et al., 1999).

Os achados mais frequentes são alentecimento da atividade elétrica cerebral de base por predomínio dos ritmos delta e teta e diminuição ou ausência do ritmo alfa. Entretanto, esses achados são mais comuns em pacientes nos estágios moderado ou avançado da doença (Silva et al., 1995).

Muitos autores mostraram que há correlação significativa entre o grau de comprometimento cognitivo e o alentecimento da atividade elétrica cerebral de base (Dierks et al., 1991; Leuchter et al., 1993; Miyauchi et al., 1994; Sandmann et al., 1996; Rodriguez et al., 1999; Hatz et al., 2013). Segundo Edman et al. (1995), as primeiras

disfunções cerebrais seriam detectadas nos lobos parietais. Saletu et al. (1993), investigando pacientes com DA e com demência por múltiplos infartos, constataram alentecimento da atividade elétrica cerebral à custa da diminuição da atividade alfa. Esses achados foram corroborados por vários estudos (Prinz e Vitiello, 1989; Duffy et al., 1984; Günther et al., 1993; Loeches et al., 1991). Além disso, o estudo de Saletu et al. (1993) também mostrou que há uma diminuição da atividade beta. Essas alterações ocorreriam, predominantemente, nas regiões temporais e parietais na DA, e seriam difusas na demência por múltiplos infartos. A diminuição da atividade beta em indivíduos com DA é corroborada pelo estudo de Dierks et al. (1993). Pucci et al. (1999) mostraram que há um alentecimento da atividade alfa e alfa “like”, com ritmos das regiões occipitais a 6,5 Hz em pacientes com quadros leves a moderados de DA.

A coerência da eletroencefalografia obtida a partir da análise espectral do EEG é uma técnica não invasiva para o estudo das relações funcionais entre áreas cerebrais (Jiang, 2005). A aplicação da coerência para a análise de mudanças funcionais associada ao desempenho em uma tarefa perceptual ou cognitiva é útil para a avaliação do funcionamento cerebral (Hogan et al., 2003). A diminuição da coerência pode ser interpretada como uma consequência da degeneração difusa e generalizada que a DA causa, o que resulta em menos conexões neuronais (Jiang, 2005).

A atividade elétrica é um índice relativamente sensível da resposta fisiopatológica do cérebro aos danos imediatos e secundários do TCE. Dessa forma, está relacionado intimamente ao desenlace da situação do paciente (Bricolo, 1976).

Muitos exames de imagem podem mostrar alterações no parênquima cerebral pós-lesão axonal difusa. No entanto, pouco se sabe sobre a relação entre as alterações estruturais no cérebro em uma avaliação neuropatológica e a evidência objetiva de mudanças disfuncionais eletrofisiológicas medidas através do EEG (Urakami, 2012).

A escala de coma de Glasgow, a duração da perda de consciência e a duração da amnésia pós-traumática (APT) são preditores clínicos importantes da severidade e do prognóstico em longo prazo do dano cerebral. No entanto, frequentemente essas avaliações são desconhecidas ou não registradas. Por isso, há necessidade de se desenvolver uma medida objetiva e quantitativa da gravidade da lesão cerebral usando os exames de EEG (Urakami, 2012). Muitos estudos têm demonstrado a importância do uso do EEG no TCE (Naunheim et al., 2010; Hanley et al., 2013; Ayaz et al., 2015).

O EEG imediatamente após o TCE mostra inicialmente atividade epileptiforme (Walker et al., 1944), seguida de atividade cortical suprimida – que pode durar de segundos a cerca de um minuto (Shaw, 2002). Muitos pacientes voltam ao normal em uma hora, enquanto outros continuam apresentando alentecimento focal ou generalizado – que pode durar de semanas a alguns meses. A frequência alfa posterior é em média 0,7 Hz mais baixa e retorna, gradualmente, à frequência da linha de base num período de tempo que varia de semanas a alguns meses (Nuwer, 2005). A razão teta/alfa aumenta após um TCE leve e tende a voltar ao normal no prazo de semanas a meses (McCrea et al., 2010).

Em geral, os ritmos de alta frequência do EEG (beta e gama) são produzidos por geradores corticais, enquanto os ritmos de frequência mais baixos (delta) resultam da sincronia córtico-talâmica e podem ser mais proeminentes quando as conexões córtico-talâmicas são interrompidas (Olejniczak, 2006).

As anormalidades do EEG são mais comuns do que os sintomas clínicos nos meses iniciais após o TCE leve. Mais tardiamente após a lesão, há pouca correspondência entre o EEG e os sinais clínicos, os sintomas, os resultados de imagens ou testes psicométricos (Nuwer, 2005).

O EEG quantitativo também mostra a redução imediata na frequência média de alfa e o aumento na atividade lenta teta. Essas mudanças geralmente demoram de semanas a meses para serem resolvidas. A melhora está associada à redução de sintomas (Nuwer, 2005). A razão teta/beta está aumentada e há maior quantidade de ondas lentas em pacientes com TCE leve, em comparação a controles saudáveis (Modarres et al., 2016).

A tomografia eletromagnética de baixa resolução (LORETA - *low resolution brain electromagnetic tomography*) é um algoritmo matemático que estima as fontes geradoras do EEG registrado sobre o escalpo (Babiloni et al., 2009a), sendo de grande uso em estudos com EEG. Novas versões melhoradas do LORETA foram desenvolvidas – o *Standardized low resolution brain electromagnetic tomography* (sLORETA) e o *Exact low resolution brain electromagnetic tomography* (eLORETA). Tanto o sLORETA (Pascual-Marqui et al., 2002a) como o eLORETA (Pascual-Marqui et al., 2007) têm a mesma baixa resolução espacial, com zero erro de localização, mas o eLORETA apresenta melhor localização da fonte do sinal na presença de ruídos (Canuet et al., 2011).

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Entender as diferenças dos mecanismos funcionais entre os grupos – doença de Alzheimer e lesão axonal difusa – com queixa de memória, sob o ponto de vista eletroencefalográfico.

2.2 Objetivos específicos

- Correlacionar as alterações funcionais obtidas no eletroencefalograma com o comprometimento/declínio cognitivo na doença de Alzheimer leve à moderada e na lesão axonal difusa;
- Comparar as diferenças eletrofisiológicas entre normalidade e patologia.

3. Materiais e métodos

3.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, parecer de número 513.531 (Anexo A). Para a inclusão no projeto, os indivíduos ou seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B) quando foram realizar o EEG.

3.2 Amostra

Os indivíduos com DA provável foram recrutados pelo Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes com LAD são provenientes do Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós-TCE (ARCO) da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os participantes do grupo CTL são provenientes de grupos de envelhecimento saudável e/ou são acompanhantes/familiares dos pacientes. A amostra final do estudo consiste em 19 indivíduos saudáveis, 34 pacientes com diagnóstico de DA provável e 32 pacientes com LAD.

O diagnóstico dos pacientes com DA foi feito por neurologistas, com base em avaliação clínica e cognitiva, exames laboratoriais e de neuroimagem. Para DA foram utilizados os critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994).

O diagnóstico dos pacientes com LAD foi feito por neurocirurgiões/neurologistas e foi baseado nos seguintes critérios: perda de consciência no momento da lesão que persistiu por 6 horas ou mais, ausência de contusão hemorrágica visível na tomografia computadorizada do crânio e presença de lesão cerebral na substância branca, visível na ressonância magnética do crânio (Ezaki et al., 2006).

3.3 Critérios de inclusão

Pacientes com 60 anos ou mais e diagnóstico de doença de Alzheimer (≥ 6 meses) na fase leve/moderada e pacientes com 18 anos ou mais e diagnóstico de lesão

axonial difusa leve/moderada na fase crônica (> 6 meses) foram incluídos neste estudo, desde que apresentassem queixas de memória. Adicionalmente, foram recrutados adultos saudáveis e sem queixas de memória para serem os controles. Pessoas de ambos os gêneros foram incluídas no estudo.

Instrumentos utilizados para a classificação do grau de disfunção cognitiva (leve/moderada) nos pacientes e controles:

- Clinical Dementia Rating (CDR) (Anexo C)

Os indivíduos com DA foram classificados quanto ao seu comprometimento cognitivo-comportamental através do uso da escala CDR, que foi desenvolvida para avaliar a gravidade de pacientes com demência, principalmente na doença de Alzheimer (Maia et al., 2006; Chaves et al., 2007). Essa escala avalia cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades de vida diária. Esse instrumento está dividido em seis categorias: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais. Parte da avaliação é realizada com o paciente, e uma entrevista semiestruturada complementar é feita com o acompanhante. Para chegar à classificação, não há necessidade de notas de corte estabelecidas pelo desempenho populacional, pois os indivíduos são comparados ao seu próprio desempenho passado. A partir da coleta de dados, o clínico faz uma apreciação de cada domínio com escores que podem ser 0, 0,5, 1, 2 e 3, e, finalmente, realiza-se uma apreciação geral do estado cognitivo do paciente, usando essa mesma gradação. Em nosso meio, essa entrevista teve sua aplicabilidade mensurada, mostrando boa confiabilidade como instrumento de diagnóstico e de classificação da gravidade da DA (Camozzato et al., 2008). Foram incluídos os indivíduos classificados como DA leve (CDR= 1) ou moderada (CDR= 2).

- Escala Rancho Los Amigos (Anexo D)

Os indivíduos com LAD foram classificados quanto ao estado cognitivo de acordo com a Escala Rancho Los Amigos (Hagen et al., 1979). O pesquisador classifica o comportamento global do indivíduo em um dos oito níveis, sendo que, quanto menor o nível, maior é o comprometimento do indivíduo. São considerados: estado de alerta,

responsividade a estímulos ambientais, expressão, memória e atenção. Trata-se de uma escala subjetiva e que não possui pontuação padrão. Foram incluídos os indivíduos classificados com nível ≥ 5 (comprometimento cognitivo moderado – níveis 5 e 6 e comprometimento leve – níveis 7 e 8).

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra pacientes que fazem uso de alguns medicamentos que são conhecidos por alterar o registro do EEG (como drogas antidepressivas, compostos tricíclicos, nefazodona, benzodiazepínicos, lítio, neurolépticos) e pacientes que apresentavam outros distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos. Também foram excluídos aqueles pacientes que apresentaram doença de Alzheimer na fase avançada, pacientes com LAD com comprometimento grave ou pacientes que sofreram mais de um TCE.

3.5 Avaliação dos pacientes

Os seguintes dados foram extraídos dos prontuários dos pacientes – a data preditiva (mês, ano) em que os sintomas apareceram, data de nascimento, gênero, anos de escolaridade formal e medicamentos em uso. Os pacientes e controles saudáveis foram submetidos a testes neuropsicológicos de rotina realizados nos ambulatórios do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) e Ambulatório de Reabilitação Cognitiva Pós-TCE (ARCO) do HCFMUSP. A aplicação do protocolo proposto com os pacientes durou cerca de 60 minutos e levou 45 minutos com os controles saudáveis.

Instrumentos utilizados para a avaliação cognitiva nos pacientes e adultos controles:

- **Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo E)**

O MEEM (Folstein et al., 1975) é um dos instrumentos de avaliação cognitiva e rastreio para demências mais utilizados mundialmente. Ele já foi validado para a população brasileira. O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, que indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, a um total máximo de 30 pontos, que, por sua vez, corresponde à melhor capacidade cognitiva. Ele é composto por sete categorias: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5

pontos), registro de três palavras ou memória imediata (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras ou memória de evocação (3 pontos), linguagem (8 pontos) e habilidades visuoespaciais (1 ponto).

Entre os participantes do grupo controle, os seguintes pontos de corte foram adotados por nível de escolaridade: para analfabetos, 17 pontos; para indivíduos com escolaridade de 1 a 4 anos, 20 pontos; de 5 a 8 anos, 24 pontos; acima de 8 anos, 26 pontos. Esses pontos de corte foram adaptados de Brucki et al. (2003).

▪ **Teste de fluência verbal (FV) semântica – categoria: animais (Anexo F)**

O teste de FV está inserido em baterias neuropsicológicas, mas também pode ser utilizado isoladamente. A sua aplicação é bastante comum na clínica e na pesquisa, podendo ser utilizado para o estudo da linguagem, da memória semântica, da mudança de estratégia (Brucki et al., 1997). Por conta da escolaridade heterogênea da população brasileira, escolhemos a categoria semântica, pois esse teste é menos vulnerável aos efeitos da escolaridade do que um teste de geração de palavras iniciadas por letras predeterminadas (como o teste de fluência verbal fonêmica FAS em que o indivíduo tem que falar palavras que se iniciam com as letras “f”, “a” e “s”), que exigiria um vocabulário mais extenso. A categoria escolhida para o teste foi animais. Apesar de parecer um teste simples – é solicitado ao indivíduo que fale em 1 minuto todos os nomes de animais que ele conseguir lembrar –, envolve diversos domínios cognitivos, como memória de longo prazo, atenção sustentada e função executiva.

▪ **Teste do desenho do relógio (TDR) (Anexo G)**

Uma das formas de aplicar o teste é solicitar ao indivíduo que desenhe, numa folha em branco, um relógio circular devidamente numerado de 1 a 12, indicando um determinado horário, obrigando-o a desenhar os dois ponteiros do relógio. No presente estudo, foi solicitado que o sujeito representasse 2h45m. Esse método é largamente utilizado na literatura (Shulman et al., 1993; Wolf-Klein et al., 1989; Sunderland et al., 1989; Freedman et al., 1994; Shulman, 2000). Ele avalia a compreensão verbal, a memória de curto prazo, a memória de longo prazo (lembrar como é a figura de um relógio para poder desenhar algo semelhante) e a função executiva e visuoespacial – planejar o desenho e executá-lo de forma a desenhar primeiramente um círculo, e depois

os números ordenados e distribuídos corretamente em termos proporcionais dentro do relógio (Freedman et al., 1994).

3.6 EEG

Os indivíduos participantes do estudo também foram submetidos ao registro do EEG de alta resolução no Laboratório de EEG do LIM 23 (Laboratório de Psicofarmacologia e Psicofisiologia Clínica) do Instituto de Psiquiatria (IPq) do HCFMUSP. A preparação para o exame durou cerca de 30 minutos e o registro do EEG foi de 25 minutos. Estabeleceu-se que o registro seria realizado no período da tarde por conveniência, no intuito de padronizar o horário de aquisição dos registros.

Avaliação preliminar do estado do indivíduo da amostra

De acordo com as normas de boa prática do EEG, o estado preliminar dos indivíduos da amostra deve ser checado através de uma breve entrevista que aborde a qualidade de sono na noite anterior ao exame e o uso de agentes psicoativos. Esse protocolo visa a minimizar a sonolência e o alentecimento dos ritmos do EEG que às vezes são observados após uma noite de sono perturbado, nas primeiras horas da manhã e durante períodos de digestão após o almoço. No caso de condições incompatíveis com a realização de registros de boa qualidade do EEG, o exame poderia ser adiado. Os indivíduos da amostra ficaram sentados em uma poltrona reclinável para que fosse realizado o registro do EEG.

Montagem do EEG

Os registros do EEG quantitativo foram realizados com equipamento digital de EEG DC, com 128 canais, modelo acti128Champ, processador de 24 bits e frequência amostral de 10000 pontos/s. Para a gravação do exame, foi utilizado o software Brain Vision Recorder. Os eletrodos, fixados em uma touca, foram posicionados na cabeça do paciente de acordo com o Sistema Internacional 10-10 (AES EPN Committee, 1994).

Foram utilizados eletrodos de Ag/AgCl e o eletrodo Cz (*central zone*) foi usado como referência. O registro do EEG foi armazenado. O eletrodo-terra foi posicionado entre Fz (*frontal zone*) e Cz e a resistência foi menor do que 5 Kohm.

Condições do estado de repouso do EEG

O tempo total de registro foi de 25 minutos. O exame foi realizado nas seguintes condições:

- 1- Estado de repouso “olhos fechados” – registro do EEG por 5 minutos.
- 2- Estado de repouso “olhos abertos” – registro do EEG por 5 minutos.
- 3- Estado de repouso “olhos fechados” – registro do EEG por 15 minutos.

Avaliação do estado do indivíduo durante o registro do EEG

Um dos principais problemas na realização desse protocolo é evitar que o indivíduo adormeça durante a condição “olhos fechados”. A fim de manter o nível de vigília constante, um operador controlou em tempo real o indivíduo e o traçado do EEG, alertando verbalmente o indivíduo a qualquer momento em que ocorressem sinais de sonolência comportamental (perda de tônus muscular) e/ou sinais de sonolência no EEG (alargamento do EEG com presença do complexo K e fuso de sono). No caso do aparecimento desses sinais, o experimentador conversou com o indivíduo até a normalização do EEG (o episódio foi marcado no traçado correspondente no EEG).

3.7 Análise dos dados

Análise preliminar dos dados

Para a análise preliminar, foi utilizado o software Brain Vision Analyzer versão 2.0.3. Os dados do EEG foram fragmentados em intervalos de 2 segundos. Os intervalos de EEG com artefatos de origem ocular, muscular, do eletrocardiograma ou com artefatos de outros tipos foram previamente identificados por um procedimento computadorizado automático. Os intervalos do EEG que continham artefatos oculares ou do eletrocardiograma foram corrigidos por um método de autorregressão (Moretti et al., 2003). Dois experimentadores independentes confirmaram visualmente os segmentos do EEG aceitos para as análises posteriores.

Análise de frequência

A análise da potência do espectro do EEG foi feita pela transformada rápida de Fourier (FFT) – e foi computada a densidade espectral dos ritmos do EEG com resolução de frequência de 0,5Hz. As frequências das seguintes bandas-padrão foram analisadas: delta (0,5 a 4 Hz), teta (4,1 a 8,0 Hz), alfa (8,1 a 12,5 Hz) e beta (>13 Hz). As frequências dessas bandas foram escolhidas com base em estudos prévios com uso de EEG em demências (Leuchter et al., 1993; Jelic et al., 1996; Rodriguez et al., 1999) e

têm sido usadas com sucesso (Babiloni et al., 2004, 2006a,b,c,d,e, 2007a,b, 2008, 2009b,c,d, 2010).

Análise dos dados pelo método eLORETA

A tomografia eletromagnética de baixa resolução (LORETA, Pascual-Marqui et al., 1994, 1999, 2002b) computa soluções lineares 3D para o problema inverso do EEG com um modelo esférico de cabeça em 3 camadas, incluindo escalpo, crânio e compartimentos cerebrais (substância cinzenta/hipocampo). O software LORETA está disponível em <http://www.unizh.ch/keyinst/NewLORETA/LORETA01.htm> e é de acesso livre.

Uma nova versão do LORETA foi posteriormente desenvolvida e denominada *Exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (eLORETA), com zero erro de localização (Pascual-Marqui et al., 2007, 2009, 2011). O modelo do eLORETA foi baseado no modelo esférico da cabeça registrado para o atlas cerebral de Ressonância Magnética de Talairach, oriundo do Montreal Neurological Institute (MNI). O modelo MNI152 é a média de 152 exames de RM de controles saudáveis. As imagens do eLORETA representam a atividade elétrica em cada voxel no espaço neuroanatômico do MNI com a exata magnitude da densidade de corrente estimada. A nomenclatura é realizada de acordo com as áreas de Brodmann e, também, são reportadas de acordo com o espaço MNI, com correção do espaço de Tailarach (Maziotto et al., 2001).

A solução espacial é limitada à substância cinzenta e ao hipocampo, incluindo 6239 voxels com resolução espacial de $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$. A distribuição cortical das fontes geradoras do EEG foi analisada através do eLORETA. Segmentos de EEG livres de artefato foram analisados para calcular a densidade da corrente da fonte de 0,5 a 30 Hz. A densidade da corrente da fonte foi calculada para as sete bandas clássicas: delta (1,5-6 Hz), teta (6,5-8 Hz), alfa 1 (8,5-10 Hz), alfa 2 (10,5-12 Hz), beta 1 (12,5-18 Hz), beta 2 (18,5-21 Hz) e beta 3 (18,5-30 Hz), apesar de serem diferentes das usadas em muitos trabalhos, e também para uma oitava “banda” adicional, que, na verdade, é a banda completa (*full-band*), ômega (1,5-30 Hz). Essas faixas de frequências foram adotadas pois são as que estão disponibilizadas no site do software.

Para a análise do eLORETA, foram selecionados, aleatoriamente, utilizando o programa Excel 2013, subgrupos das amostras de indivíduos controles e de pacientes, pois a análise de cada exame demanda muito tempo. Seleção aleatória é um

procedimento que consiste em sortear uma porcentagem de casos que vão compor a nova amostra. Em uma coluna aparece o número sorteado para cada paciente e em outra é revelado se esse caso será ou não incluído na nova amostra. O subgrupo de controle corresponde a 90% da amostra original. As novas amostras dos grupos de pacientes consistem em 60% (aproximadamente) da amostra original (nova amostra de DA= 59% da amostra original e nova amostra de LAD= 59% da amostra original). Não temos nenhum controle sobre o número sorteado, o que garante que a nova amostra é aleatória.

▪ **Preparação dos dados do EEG**

Para preparar os dados para a análise pelo LORETA foi utilizado o software MATLAB (MathWorks®).

- 1- A primeira etapa foi diminuir a frequência do exame de EEG de 10000 Hz para 1000 Hz e salvar o EEG em formato .set – formato lido pelo EEGLAB, ferramenta para o processamento de dados de EEG .
- 2- Aplicou-se o filtro tipo Chebyshev II passa-baixas com corte em 115 Hz de 5ª ordem com notch em 120 e 180 Hz (harmônicas de 60 Hz).
- 3- A taxa de amostragem foi reduzida de 1000 Hz para 400 Hz.
- 4- Aplicou-se o filtro tipo Butterworth notch de 4ª ordem para eliminar a frequência de 60 Hz (rede elétrica).
- 5- Aplicou-se o filtro tipo Butterworth passa-altas com corte em 0,4 Hz de 4ª ordem para eliminar o “drifting” (flutuações muito lentas).
- 6- Um mecanismo de busca foi utilizado para identificar “olhos abertos” e depois “olhos fechados”. A análise concentrou-se do segundo momento “olhos fechados” em diante. O que estava antes disso foi descartado.
- 7- Realizou-se o *average referencing* – que consiste em fazer uma média de todos os canais (inclui Cz – que era a referência, ou seja, passa a ter 128 canais em vez de 127).
- 8- O sinal foi dividido em épocas de 4 segundos.
- 9- Eliminaram-se as épocas com sinal acima de 450 μ V ou abaixo de -450 μ V.
- 10- Eliminaram-se as épocas com inclinação acima de 250 μ V/50 milissegundos.
- 11- Através do uso da interface gráfica do EEGLAB, foi realizada a análise de componentes independentes (ICA, do inglês *independent component analysis*).

Essa análise visual permite a identificação e a remoção de artefatos oculares e musculares.

- 12- São selecionadas as primeiras 70 épocas de 4 segundos de cada EEG já corrigidas pela análise do algoritmo ICA em formato .txt para que o software LORETA-KEY possa ler os arquivos de EEG.

▪ **Análise dos dados no LORETA-KEY**

Etapas comuns a todos os grupos para cada configuração: 32, 64 e 128 canais (Anexos H, I e J)

Utilizou-se o menu Utilities no software LORETA-KEY para a localização das fontes do sinal:

- 1- Com base nos nomes dos eletrodos foram obtidas as coordenadas x,y e z de cada um dos 32, 64 ou 128 canais.
- 2- Criou-se uma matriz de transformação para mapear os eletrodos em voxels na superfície cortical, usando o eLORETA.

Processamento de cada arquivo de EEG de cada sujeito de cada grupo em cada configuração: 32, 64 e 128 canais

Utilizou-se o menu Utilities no software LORETA-KEY para o processamento das bandas de frequência:

- 1- Foram selecionadas as oito bandas de interesse (delta, teta, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2, beta3 e gama) e criou-se um único arquivo de espectro cruzado (.crss) para cada sujeito, com base nas 70 épocas de 4 segundos de cada EEG.
- 2- Foram obtidos os valores de energia em cada banda para cada voxel, com base no arquivo .crss de cada sujeito.

Análise estatística

Para descrever o perfil da amostra, foram feitas tabelas de frequência e

estatísticas descritivas, como medidas de posição e dispersão. Para comparação das variáveis contínuas entre dois ou três grupos, utilizaram-se os testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, respectivamente. Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos diagnósticos, foram utilizados o teste qui-quadrado de Pearson.

Para análise estatística, foi usado o programa Social Package for the Social Science (SPSS) versão 20 da International Business Machines (IBM). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p\text{-valor} < 0,05$.

eLORETA

Utilizou-se o menu Statistics no software LORETA-KEY para a realização do teste estatístico para cada par de grupos para cada configuração: 32, 64 e 128 canais:

- 1- Foi realizada a normalização voxelwise.
- 2- Selecionou-se a opção “*independent groups*”, “*test A = B*”.
- 3- Na Lista A foram colocados os arquivos .slor de todos os sujeitos de um grupo e na Lista B foram colocados os arquivos .slor de todos os sujeitos de outro grupo. O programa só permite comparar os grupos dois a dois.
- 4- Selecionou-se a testagem para todas as frequências.
- 5- Selecionou-se log of F-ratio e randomização= 5000.

Para a análise estatística da densidade de fontes de corrente, o eLORETA aplicou um método de mapeamento estatístico não paramétrico (SnPM) (Holmes et al., 1996). Avaliou-se a diferença de localização da fonte cortical entre os grupos em cada banda de frequência com testes F-ratio voxel a voxel independentes, baseados no log transformado da potência atual da densidade espectral. No mapeamento estatístico tridimensional resultante, foram identificados voxels corticais com diferenças significativas por meio de um procedimento de permutação/randomização não paramétrico (isto é, com base no método de permutação de Fisher, com o nível de probabilidade de 5%), comparando a média da fonte de energia em cada voxel e a distribuição nos valores permutados. eLORETA utilizou 5000 randomizações de dados para determinar os valores-limite críticos de probabilidade para o log F-ratio com correção para comparações múltiplas em todos os voxels e todas as frequências, sem a necessidade de depender da gaussianidade. O uso de SnPM para imagens LORETA foi confirmado em vários estudos (Anderer et al., 1998; Pascual-Marqui et al., 1999).

Utilizou-se o menu Viewer no software LORETA-KEY para a visualização de resultados para cada par de grupos para cada configuração: 32, 64 e 128 canais:

- 1- O arquivo de comparação entre dois grupos (A e B) foi aberto.
- 2- Na tabela criada pela análise dos grupos, verificou-se a coluna $t(0.05)$, que indica o p-valor de 0,05, nas linhas $A > B$ e $A < B$.
- 3- Foram selecionadas oito bandas= oito frequências= 8 TFs (TF= *time frequency*).
- 4- Na janela *slice viewer/neuroanatomy (Talarich labels)* para cada TF (1,2,3,4,5,6,7,8) foi analisado se:
 - a. *Value* for menor do que o item 2 – coluna $t(0.05)$, significa que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nessa banda.
 - b. *Value* for maior, em módulo, do que o item 2 – coluna $t(0.05)$, significa que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nessa banda. Nesse caso, clicou-se no botão *find max/min* na janela *slice viewer* e no campo *find threshold voxels* foi digitado o valor da coluna $t(0.05)$ (positivo se for $A > B$ e negativo se for $A < B$), depois clicou-se em *Go* e *save*. Nos casos em que há diferença estatística, foram criadas, pelo próprio programa, tabelas com os voxels e áreas de Broadmann em que houve diferença entre os grupos.

A Figura 1 é um exemplo da escala de cores utilizada na comparação entre grupos. As cores frias indicam que o grupo B tem mais atividade na frequência escolhida do que o grupo A. As cores quentes significam que o grupo A tem mais atividade na frequência escolhida do que o grupo B. O amarelo indica a diferença máxima entre os grupos.

Figura 1: Exemplo de escala de cores para comparação entre os grupos

A Figura 2 é um exemplo da comparação entre CTL e DA na configuração de 32 canais. A banda analisada é a beta 3 (TF= 7 na tabela EEG/ERP signals). Como o *value* (0,346) é menor do que o valor da coluna $t(0.05)$, que é 0,671, concluiu-se que não houve diferença estatística entre os grupos para essa banda.

	$t(0.01)$	$t(0.05)$	$t(0.10)$	ExtremeP
One-Tailed (A>B):	0.789	0.671	0.612	0.02000
One-Tailed (A<B):	-0.761	-0.672	-0.619	0.04280
Two-Tailed (A<>B):	0.820	0.720	0.668	0.03180

Figura 2: Comparação entre os grupos CTL e DA, na análise com 32 canais, para a banda beta 3 através do uso do software eLORETA

4. Resultados

Dezenove controles saudáveis, 34 pacientes com DA e 33 pacientes com LAD aceitaram participar da pesquisa. Um paciente do grupo LAD foi excluído porque o traçado do EEG apresentava muitos artefatos musculares. Portanto, foram incluídos 85 indivíduos nessas análises. Na Tabela 1, são apresentadas as características demográficas e variáveis cognitivas na amostra total.

Tabela 1. Perfil sociodemográfico e variáveis cognitivas dos indivíduos

Variáveis	Amostra total n= 85
Gênero	
Masculino (%)	48 (56,50)
Feminino (%)	37 (43,50)
Idade – média (DP±)	58,20 (21,20)
Escolaridade (DP±)	8,71 (5,54)
MEEM (DP±)	23,68 (4,97)
TDR (DP±)	6,98 (2,99)
FV (animais)	12,36 (5,49)

Nota: MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; TDR: Teste do desenho do relógio; FV: fluência verbal

Na Tabela 2, são apresentados os diagnósticos dos participantes.

Tabela 2. Frequência de diagnóstico dos indivíduos

Variáveis	Amostra total
	n= 85
CTL (%)	19 (22,4)
DA (%)	34 (40,0)
LAD (%)	32 (37,6)

Nota: DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa

As causas de TCE dos indivíduos da amostra estão apresentadas nas Figuras 3 e 4. Dos 32 pacientes, 20 sofreram acidente automobilístico, 9 sofreram queda e 3 sofreram agressão física.

Figura 3. Causas de TCE

Figura 4. Causas detalhadas de TCE

Na Tabela 3, são apresentadas as características sociodemográficas dos participantes divididos por grupos. Usando o teste qui-quadrado de Pearson, comparamos os grupos quanto ao gênero:

- CTL e DA → estatisticamente iguais para gênero ($p = 0,983$);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais para gênero ($p = 0,080$);
- DA e LAD → estatisticamente diferentes para gênero ($p = 0,040$).

O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que os três grupos eram diferentes entre si em relação à idade e à escolaridade ($p < 0,001$). Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para idade e escolaridade ($p < 0,001$);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais para idade ($p = 0,483$) e diferentes para escolaridade ($p < 0,001$);
- DA e LAD → diferentes para idade ($p < 0,001$) e estatisticamente iguais para escolaridade ($p = 0,069$).

Tabela 3. Perfil sociodemográfico dos entrevistados estratificados por grupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*	p-valor**	p-valor***
	CTL n= 19	DA n= 34	LAD n=32			
Gênero				0,983 ^a ; 0,080 ^b ; 0,040 ^c	—	—
Masculino	9	16	23	—	—	—
Feminino	10	18	9	—	—	—
Idade – média (DP±)	46,63 (20,42)	78,38 (6,44)	43,62 (13,54)	—	<0,001	<0,001 ^{a,c} ; 0,483 ^b
Escolaridade (DP±)	13,74 (3,68)	6,27 (4,99)	8,31 (5,15)	—	<0,001	<0,001 ^{a,b} ; 0,069 ^c

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; **teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; ***teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Na Tabela 4, são apresentados os dados da escolaridade, por faixa, dos grupos.

Tabela 4. Faixas de escolaridade por grupo diagnóstico

Variáveis	Grupos		
	CTL n= 19	DA n= 34	LAD n= 32
Escolaridade			
0	0	2	0
1-4 anos	1	21	11
5-8 anos	1	3	7
9-11 anos	2	0	7
12-15 anos	7	7	4
≥ 16 anos	8	1	3

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa

Na Tabela 5, são apresentadas as variáveis cognitivas, por faixa, dos grupos.

Tabela 5. Variáveis cognitivas por grupo diagnóstico

Variáveis	Grupos		
	CTL	DA	LAD
	n= 19	n= 34	n= 32
MEEM			
12-14	0	4	2
15-17	0	3	2
18-20	0	8	3
21-23	0	6	7
24-26	1	9	10
27-29	10	4	8
30	8	0	0
TDR			
0	0	0	0
1-2	0	11	4
3-4	0	5	3
5-6	0	0	1
7-8	1	10	11
9-10	18	8	13
FV (animais)			
4-6	0	7	4
7-9	0	10	9
10-12	2	9	9
13-15	1	6	7
16-18	6	1	0
19-21	5	0	3
≥ 22	5	1	0

Nota: MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; TDR: Teste do desenho do relógio; FV: fluência verbal; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa

O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que os três grupos eram diferentes entre si em relação ao escore no MEEM, pontuação no TDR e número de animais no teste de FV ($p < 0,001$), o que era esperado. Os valores de média e desvio padrão para essas medidas, além do CDR para os pacientes com DA e Rancho para os pacientes com LAD, encontram-se na Tabela 6. Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para MEEM, TDR e FV ($p < 0,001$);
- CTL e LAD → diferentes para MEEM, TDR e FV ($p < 0,001$);
- DA e LAD → iguais para MEEM ($p = 0,085$), diferentes para TDR ($p = 0,014$) e estatisticamente iguais para FV ($p = 0,238$).

Tabela 6. Médias e desvios padrão para as variáveis cognitivas dos grupos investigados

Variáveis	Grupos							
	CTL		DA		LAD		p-valor*	p-valor**
	Média	DP±	Média	DP±	Média	DP±		
CDR	–	–	1,38	0,49	–	–	–	–
Rancho	–	–	–	–	7,12	0,91	–	–
MEEM	28,90	1,52	21,29	4,63	23,12	4,40	<0,001	<0,001 ^{a,b} , 0,085 ^c
TDR	9,37	0,60	5,41	3,18	7,22	2,65	<0,001	<0,001 ^{a,b} , 0,014 ^c
FV (animais)	19,32	4,57	9,82	3,83	10,94	3,87	<0,001	<0,001 ^{a,b} , 0,238 ^c

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; CDR: Clinical Dementia Rating; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; TDR: Teste do desenho do relógio; FV: fluência verbal; *teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; **teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

21 indivíduos do grupo DA (61,76%) apresentavam CDR= 1 e 13 indivíduos (38,24%) apresentavam CDR= 2. Dois indivíduos do grupo LAD (6,25%) apresentaram Rancho= 5; cinco (15,62%) apresentaram Rancho= 6; 12 (37,5%) apresentaram Rancho= 7 e 13 indivíduos (40,63%) apresentaram Rancho= 8.

Na análise visual do EEG, procuramos determinar se a atividade de base era organizada e simétrica (ver Tabela 7). O teste qui-quadrado de Pearson apontou que não é possível afirmar que existam diferenças entre os grupos CTL e DA ($p= 0,450$) e entre CTL e LAD ($p= 0,169$) em relação à assimetria do traçado. Não foram encontradas diferenças entre o grupo DA e LAD ($p= 0,274$). O teste alerta que a ocorrência de assimetria é muito pequena.

Tabela 7. Presença ou não de assimetria no traçado por grupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*
	CTL	DA	LAD	
	n= 19	n= 34	n= 32	
Assimetria do traçado				0,450 ^a ; 0,169 ^b ; 0,274 ^c
0	19	33	29	—
1	0	1	1	—
2	0	0	2	—

Nota: 0- Ausência de assimetria; 1- O hemisfério direito é o mais lento; 2- O hemisfério esquerdo é o mais lento; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Também observamos, através da análise visual, os ritmos predominantemente presentes (as frequências que puderam ser contabilizadas estão na Tabela 8). A média da frequência no grupo CTL foi 9,83 Hz (DP= $\pm 0,69$); no grupo DA foi 8,90 Hz (DP= $\pm 1,26$) e no grupo LAD foi 9,15 Hz (DP= $\pm 0,88$). O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que os três grupos eram iguais entre si em relação à distribuição da frequência (p= 0,054). Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para a distribuição da frequência (p= 0,030);
- CTL e LAD → diferentes para a distribuição da frequência (p= 0,064);
- DA e LAD → estatisticamente iguais para a distribuição da frequência (p= 0,471).

Avaliou-se o pico da frequência do espectro durante o repouso (Tabela 9) e a sua média (Tabela 10). O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que a média do pico da frequência alfa foi estatisticamente diferente entre os três grupos (p= 0,003). Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para a média do pico da frequência alfa (p= 0,002);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais para a média do pico da frequência alfa (p= 0,070);
- DA e LAD → diferentes para a média do pico da frequência alfa (p= 0,039).

Tabela 8. Frequências encontradas nos grupos investigados

Frequência (Hz)	Grupos			p-valor*	p-valor**
	CTL	DA	LAD		
	n	n	n		
				0,054	0,030 ^a ; 0,064 ^b ; 0,471 ^c
6-7	0	2	1	—	
8-9	5	12	11	—	
10-11	7	7	8	—	

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; **teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Tabela 9. Picos da frequência alfa encontrada nos grupos investigados

Frequência (Hz)	Grupos		
	CTL	DA	LAD
	n	n	n
8,0-8,99	2	14	7
9,0-9,99	6	14	11
10,0-10,99	4	5	9
≥11	7	1	5

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa

Tabela 10. Média do pico da frequência alfa nos grupos investigados

Variável	Grupos						p-valor*	p-valor**
	CTL		DA		LAD			
	Média	DP±	Média	DP±	Média	DP±		
Frequência (Hz)	10,28	0,99	9,31	0,73	9,78	0,88	0,003	0,002 ^a ; 0,070 ^b ; 0,039 ^c

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; **teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Os exemplos de traçados de EEG registrados na amostra podem ser vistos nas Figuras 5, 6 e 7.

Figura 5. Traçado do EEG de um indivíduo CTL – simétrico e com 10 Hz de frequência

Figura 6. Traçado do EEG de um indivíduo com DA – simétrico e com 8 Hz de frequência

Figura 7. Traçado do EEG de um indivíduo com LAD – simétrico e com 10 Hz de frequência

Criamos uma escala ponderal que vai de 1 a 6 (ver Tabela 11). Quanto menor a pontuação, maior o comprometimento da atividade cerebral do indivíduo. A pontuação 6 indica que os dois hemisférios cerebrais apresentam atividade simétrica e frequências normais. Como havia muitas células com baixas frequências e algumas zeradas para o teste estatístico, nós recodificamos as respostas, agrupando as faixas de 1 a 5 como “alguma alteração” e 6 “sem alteração”. Usando o teste qui-quadrado de Pearson, comparamos os grupos:

- CTL e DA → estatisticamente iguais em relação à escala ponderal ($p=0,887$);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais em relação à escala ponderal ($p=0,909$);
- DA e LAD → estatisticamente iguais em relação à escala ponderal ($p=0,976$).

Tabela 11. Escala ponderal para avaliação do EEG nos grupos investigados

Classificação	Grupos			p-valor*
	CTL	DA	LAD	
	n=19	n=34	n=32	
				0,887 ^a ; 0,909 ^b ; 0,976 ^c
1	0	5	3	—
2	0	0	1	—
3	0	0	0	—
4	0	2	1	—
5	8	8	9	—
6	11	19	18	—

Nota: 1- Alentecimento difuso; 2- Discreto alentecimento difuso; 3- Assimetria; 4- Simétrico com atividade beta difusa; 5- Baixa amplitude; 6- Ritmos normais, simétricos; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Três eletroencefalografistas cegos fizeram uma análise focada no hipocampo utilizando o método LORETA e definiram se havia simetria hipocampal ou não. Os resultados estão na Tabela 12. O teste qui-quadrado de Pearson apontou que existem diferenças entre os grupos CTL e DA ($p < 0,001$) e entre CTL e LAD ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos DA e LAD ($p = 0,225$). O teste de Fisher

apontou que há uma preferência pelo comprometimento do hipocampo direito no grupo DA e hipocampo esquerdo no grupo LAD ($p=0,041$).

Tabela 12. Presença ou não de assimetria no LORETA por grupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*
	CTL	DA	LAD	
	n=19	n= 34	n=32	
Assimetria do LORETA				$<0,001^a, ^b;$ $0,225^c$
0	19	13	17	—
1	0	14	4	—
2	0	7	11	—

Nota: 0- Ausência de assimetria; 1- O hipocampo direito tem menos atividade; 2- O hipocampo esquerdo tem menos atividade; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Os exemplos de resultados encontrados no LORETA podem ser vistos nas Figuras 8, 9 e 10. Quanto maior a intensidade do vermelho, maior a atividade. A escala varia de indivíduo para indivíduo.

Figura 8. Atividade hipocampal simétrica, vista pelo LORETA, em indivíduo CTL

Figura 9. Atividade hipocampal assimétrica (menor atividade hipocampal direita), vista pelo LORETA, em paciente com DA

Figura 10. Atividade hipocampal assimétrica (menor atividade hipocampal esquerda), vista pelo LORETA, em paciente com LAD

Por fim, analisamos se os indivíduos da amostra apresentavam uma diminuição bilateral da atividade hipocampal (ver Tabela 13). O teste estatístico apontou que não é

possível afirmar que existam diferenças entre os grupos CTL e DA ($p= 0,183$) e entre CTL e LAD ($p= 0,436$) em relação à diminuição bilateral da atividade do hipocampo. Não foram encontradas diferenças entre o grupo DA e LAD ($p= 0,332$). O teste alerta que a ocorrência de assimetria é muito pequena.

Tabela 13. Presença ou não de diminuição bilateral da atividade hipocampal no LORETA por grupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*
	CTL n= 19	DA n= 34	LAD n= 32	
Diminuição bilateral da atividade				0,183 ^a ; 0,436 ^b ; 0,332 ^c
0	19	31	31	—
1	0	3	1	—
2	0	0	0	—

Nota: 0- Ausência de diminuição; 1- Diminuição bilateral com predomínio de comprometimento do hipocampo direito; 2- Diminuição bilateral com predomínio de comprometimento do hipocampo esquerdo; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Além da análise do hipocampo, também fizemos uma análise mais aprofundada utilizando o eLORETA. Foram selecionados subgrupos dos indivíduos do grupo CTL (17 pessoas) e dos pacientes (20 indivíduos do grupo DA e 19 indivíduos do grupo LAD), de forma aleatória. A análise foi realizada com 32, 64 e 128 canais. Na Tabela 14, são apresentadas as características sociodemográficas dos participantes divididos por subgrupos. Usando o teste qui-quadrado de Pearson, comparamos os subgrupos quanto ao gênero:

- CTL e DA → estatisticamente iguais para gênero ($p= 0,765$);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais para gênero ($p= 0,149$);
- DA e LAD → estatisticamente iguais para gênero ($p= 0,224$).

O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que os três subgrupos eram diferentes entre si em relação à idade e escolaridade ($p < 0,001$). Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para idade e escolaridade ($p < 0,001$);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais para idade ($p= 0,832$) e diferentes para escolaridade ($p < 0,001$);

- DA e LAD → diferentes para idade ($p < 0,001$) e estatisticamente iguais para escolaridade ($p = 0,806$).

Tabela 14. Perfil sociodemográfico dos entrevistados estratificados por subgrupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*	p-valor**	p-valor***
	CTL n= 19	DA n= 34	LAD n=32			
Gênero				0,765 ^a ; 0,149 ^b ; 0,224 ^c	—	—
Masculino	8	11	14	—	—	—
Feminino	9	9	5	—	—	—
Idade – média (DP±)	47,94 (20,82)	77,35 (6,19)	50 (11,28)	—	<0,001	<0,001 ^{a,c} ; 0,832 ^b
Escolaridade (DP±)	13,94 (3,96)	7,35 (4,68)	7,47 (5,21)	—	<0,001	<0,001 ^{a,b} ; 0,806 ^c

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; **teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; ***teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que os três subgrupos eram diferentes entre si em relação ao escore no MEEM, pontuação no TDR e número de animais no teste de FV ($p < 0,001$), o que era esperado. Os valores de média e desvio padrão para essas medidas, além do CDR para os pacientes com DA e Rancho para os pacientes com LAD, encontram-se na Tabela 15. Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para MEEM, TDR e FV ($p < 0,001$);
- CTL e LAD → diferentes para MEEM, TDR e FV ($p < 0,001$);
- DA e LAD → iguais para MEEM ($p = 0,359$), para TDR ($p = 0,088$) e para FV ($p = 0,799$).

Tabela 15. Médias e desvios padrão para as variáveis cognitivas dos subgrupos investigados

Variáveis		Grupos							
		CTL		DA		LAD		p-valor*	p-valor**
		Média	DP±	Média	DP±	Média	DP±		
CDR	–	–	1,25	0,55	–	–	–	–	
Rancho	–	–	–	–	7	1,05	–	–	
MEEM	29	1,59	22,55	3,52	23,42	4,44	<0,001	<0,001 ^{a,b} , 0,359 ^c	
TDR	9,44	0,51	5,70	3,08	7,37	2,36	<0,001	<0,001 ^{a,b} , 0,088 ^c	
FV (animais)	19,75	4,36	11,15	4,68	10,58	4,07	<0,001	<0,001 ^{a,b} , 0,799 ^c	

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; CDR: Clinical Dementia Rating; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; TDR: Teste do desenho do relógio; FV: fluência verbal; *teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; **teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Na análise visual do EEG, procuramos determinar se a atividade de base era organizada e simétrica nos subgrupos (ver Tabela 16). O teste qui-quadrado de Pearson apontou que não é possível afirmar que existam diferenças entre os grupos CTL e LAD ($p=0,181$) em relação à assimetria do traçado. Não foram encontradas diferenças entre o grupo DA e LAD ($p=0,136$). O teste alerta que a ocorrência de assimetria é muito pequena. Como não havia assimetrias nos subgrupos CTL e DA, o teste estatístico não discriminou os grupos.

Tabela 16. Presença ou não de assimetria no traçado por subgrupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*
	CTL	DA	LAD	
	n=	n=	n=	
	17	20	19	
Assimetria do traçado				- ^a ; 0,181 ^b , 0,136 ^c
0	17	20	17	–
1	0	0	0	–
2	0	0	2	–

Nota: 0- Ausência de assimetria; 1- O hemisfério direito é o mais lento; 2- O hemisfério esquerdo é o mais lento; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; ^aCTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD; -^a não há assimetrias no subgrupo controle nem no subgrupo DA, por isso o teste não discrimina os grupos

Avaliou-se a média do pico da frequência do espectro durante o repouso (Tabela 17). O teste de amostras independentes Kruskal-Wallis mostrou que a média do pico da

frequência alfa foi estatisticamente diferente entre os três subgrupos ($p=0,018$). Usando o teste U de Mann-Whitney, comparamos os grupos:

- CTL e DA → diferentes para a média do pico da frequência alfa ($p=0,005$);
- CTL e LAD → estatisticamente iguais para a média do pico da frequência alfa ($p=0,125$);
- DA e LAD → estatisticamente iguais para a média do pico da frequência alfa ($p=0,136$).

Tabela 17. Média do pico da frequência alfa nos subgrupos investigados

Variável	Grupos						p-valor*	p-valor**
	CTL		DA		LAD			
	Média	DP±	Média	DP±	Média	DP±		
Frequência (Hz)	10,23	0,90	9,30	0,72	9,73	1,02	0,003	0,005 ^a ; 0,125 ^b ; 0,136 ^c

Nota: CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste de amostras independentes Kruskal-Wallis; **teste U de Mann-Whitney; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

Os resultados da análise focada no hipocampo utilizando o método LORETA, para determinar se havia simetria hipocampal ou não, estão na Tabela 18. O teste qui-quadrado de Pearson apontou que existem diferenças entre os grupos CTL e DA ($p<0,001$) e entre CTL e LAD ($p<0,001$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos DA e LAD ($p=0,882$).

Tabela 18. Presença ou não de assimetria no LORETA por subgrupo diagnóstico

Variáveis	Grupos			p-valor*
	CTL	DA	LAD	
	n=	n=	n=	
	17	20	19	
Assimetria do LORETA				<0,001 ^{a,b} ; 0,882 ^c
0	17	9	9	—
1	0	4	3	—
2	0	7	7	—

Nota: 0- Ausência de assimetria; 1- O hipocampo direito tem menos atividade; 2- O hipocampo esquerdo tem menos atividade; CTL: controle; DA: doença de Alzheimer; LAD: lesão axonal difusa; *teste qui-quadrado de Pearson; ^a CTL x DA; ^b CTL x LAD; ^c DA x LAD

A análise entre os grupos CTL e DA, através do software eLORETA, com 32 canais, apontou diferenças estatísticas na banda teta; o grupo DA apresentou maior

atividade nessa banda do que o grupo CTL. As estruturas cerebrais em que foram encontrados voxels com diferenças estatísticas significativas estão representadas na Tabela 19 e na Figura 11 – a cor azul indica que o grupo CTL apresenta menor atividade do que o grupo DA. Também foram encontradas diferenças entre esses dois grupos na banda alfa 2. As estruturas cerebrais em que foram encontrados voxels com diferenças estatisticamente significantes estão representadas na Tabela 20 e na Figura 12 – a cor vermelha indica que o grupo CTL apresenta maior atividade do que o grupo DA. Já a análise com 64 canais evidenciou diferenças apenas na banda alfa 2. As estruturas cerebrais em que foram encontrados voxels com diferenças estatisticamente significantes estão representadas na Tabela 21 e na Figura 13 – a cor vermelha indica que o grupo CTL apresenta maior atividade do que o grupo DA. Os resultados detalhados, com os voxels e as áreas de Broadmann em que houve diferenças estatísticas, encontram-se nos Apêndices A-C. Não foram encontradas diferenças entre os grupos CTL e DA para 128 canais.

Tabela 19. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL < DA) através do uso do software eLORETA

Região	Estruturas	p-valor
Parietal	Giro pós-central, lóbulo parietal inferior	<0,05
Frontal	Giro pré-central	<0,05

Figura 11. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA ($CTL < DA$) através do uso do software eLORETA

Tabela 20. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL > DA) através do uso do software eLORETA

Região	Estruturas	p-valor
Parietal	Pré-cúneo, giro pós-central, giro paracentral, lóbulo paracentral, lóbulo parietal superior, subgiral	<0,05
Frontal	Lóbulo paracentral, pré-cúneo, giro pós-central	<0,05
Límbica	Giro do cíngulo, cíngulo posterior	<0,05
Occipital	Cúneo, pré-cuneo	<0,05

Figura 12. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL > DA) através do uso do software eLORETA

Tabela 21. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL > DA) através do uso do software eLORETA

Região	Estruturas	p-valor
Límbica	Giro do cíngulo, cíngulo posterior	<0,05

Figura 13. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda alfa 2, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e DA (CTL > DA) através do uso do software eLORETA

A análise entre os grupos CTL e LAD, através do software eLORETA, com 32 canais, apontou diferenças estatísticas apenas na banda teta, sendo que o grupo LAD apresentou maior atividade nessa banda do que o grupo CTL. As estruturas cerebrais em que foram encontrados voxels com diferenças estatísticas significativas estão representadas na Tabela 22 e na Figura 14 – a cor azul indica que o grupo CTL apresenta menor atividade do que o grupo LAD. A análise com 64 canais também evidenciou diferenças apenas na banda teta. As estruturas cerebrais em que foram encontrados voxels com diferenças estatisticamente significantes estão representadas na Tabela 23 e na Figura 15 – a cor azul indica que o grupo CTL apresenta menor atividade do que o grupo LAD. Os resultados detalhados, com os voxels e as áreas de Brodmann em que houve

diferenças estatísticas, encontram-se nos Apêndices D e E. Não foram encontradas diferenças entre os grupos CTL e LAD para 128 canais.

Tabela 22. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e LAD (CTL < LAD) através do uso do software eLORETA

Região	Estruturas	p-valor
Límbica	Cíngulo posterior, giro parahipocampal, giro do cíngulo, subgiral	<0,05
Occipital	Giro lingual, giro fusiforme, cúneo, giro occipital médio, pré-cúneo	<0,05
Sub-lobar	Ínsula	<0,05
Temporal	Giro temporal transversal	<0,05

Figura 14. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 32 canais, entre os grupos CTL e LAD (CTL < LAD) através do uso do software eLORETA

Tabela 23. Estruturas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e LAD (CTL < LAD) através do uso do software eLORETA

Região	Estruturas	p-valor
Límbica	Cíngulo posterior, giro para-hipocampal	<0,05
Occipital	Giro lingual, cúneo	<0,05
Sub-lobar	Ínsula	<0,05

Figura 15. Representação das áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas para a banda teta, na análise com 64 canais, entre os grupos CTL e LAD ($CTL < LAD$) através do uso do software eLORETA

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos DA e LAD em nenhuma configuração (32, 64 ou 128 canais).

5. Discussão

O presente estudo buscou avaliar e caracterizar o perfil cognitivo e eletrofisiológico de pacientes com diagnóstico prévio de DA e LAD e compará-los a controles saudáveis.

O diagnóstico de grande parte dos distúrbios cognitivos é clínico, mas o EEG tem um papel na avaliação, na classificação e no acompanhamento desses distúrbios. Ele é um método importante para avaliação do processamento cortical e de alterações fisiológicas. O EEG digital não é registrado no papel, como o EEG convencional. Os dados coletados são apresentados em monitor de vídeo e seu armazenamento é em formato digital, o que permite flexibilidade nas análises. O EEGq representa o processamento matemático do EEG digital. Muitas vezes, não é possível através da análise visual reconhecer alterações no registro eletroencefalográfico. Além disso, apesar da presença de distúrbios neurológicos, a análise visual do traçado do EEG pode ser normal. O uso do EEGq permite que seja feita uma análise mais aprofundada da atividade de base, de atividades focais lentas ou rápidas, assimetrias sutis, de ondas e espículas (Kanda et al., 2009).

O déficit de memória episódica anterógrada é geralmente o primeiro e mais evidente sintoma que aparece em pacientes com DA. Esse tipo de memória refere-se à recordação de fatos e eventos recentes definidos no tempo e espaço. Num momento posterior, a memória semântica é afetada – ela é responsável por ideias e conceitos que não são derivados da experiência pessoal e refere-se ao conhecimento comum, como nomes de cores, nomes de presidentes e capitais de países. Essas alterações mantêm paralelo com a evolução neuropatológica da doença (Caramelli et al., 1998). Além de dificuldades de memória episódica associada ao sistema de longo prazo, alguns autores descreveram déficit de memória de curto prazo ou memória operacional em pacientes com DA (Baddeley et al., 1986).

A maioria dos pacientes que sofreram TCE e tiveram o diagnóstico de LAD apresentam confusão, desorientação, déficits atencionais e comprometimento da memória, incluindo APT. Com o passar do tempo, quando o paciente deixa o hospital e passa a ser acompanhado no ambulatório, a orientação e as memórias antigas vão sendo restauradas. No entanto, há uma dificuldade em aprender novas informações e reter

novas memórias – diferentemente da DA, esses déficits não são progressivos. Sua duração e intensidade variam de indivíduo para indivíduo. A reabilitação cognitiva pode ajudar o paciente a desenvolver novas estratégias para compensar esses déficits (Freire et al., 2011).

Apesar de os pacientes dos grupos DA e LAD serem diferentes quanto à idade e à escolaridade, eles apresentam o mesmo perfil de comprometimento cognitivo, uma vez que eles apresentam muitos sintomas em comum. Por esse motivo, queremos compará-los para entender, sob o ponto de vista eletroencefalográfico, quais são as diferenças entre eles.

Foram incluídos pacientes com DA que apresentavam comprometimento cognitivo leve/moderado, com CDR= 1 ou CDR= 2, e pacientes com LAD que apresentavam pontuação ≥ 5 , indicativa de comprometimento leve/moderado, na Escala Rancho Los Amigos. De modo geral, os indivíduos do grupo DA tiveram pior desempenho cognitivo quando comparados ao grupo LAD e ao grupo CTL.

Com relação às causas do TCE, a mais prevalente foi acidente automobilístico – 62,5% (8 casos de atropelamento, 5 casos de acidente de moto, 7 casos de acidente de carro). A segunda causa foi queda – 28,12% (4 casos de queda da própria altura e 5 casos de queda de alturas maiores). A terceira causa foi agressão física – 9,38% (3 casos). As causas de TCE nesta amostra estão de acordo com o que é relatado na literatura, sendo mais prevalentes acidentes automobilísticos, seguidos por quedas e agressões (Ruy e Rosa, 2011; Gaudêncio e Leão, 2013).

Em relação ao gênero, tanto na comparação entre CTL e DA, como na comparação CTL e LAD não houve diferenças estatísticas significativas. O grupo LAD teve maior número de homens do que o grupo DA, com diferença estatisticamente significativa. A literatura mostra que os homens são acometidos, pelo TCE, duas ou três vezes mais frequentemente do que as mulheres (Gaudêncio e Leão, 2013).

A média de idade do grupo LAD foi menor do que no grupo CTL e no grupo DA. Isso era esperado já que o TCE acomete mais adultos jovens (Kraus, 1993; McArthur et al., 2004) e a DA, em sua maioria, indivíduos idosos (Fratiglioni et al., 2000).

Os pacientes com DA tinham menos anos de escolaridade, menor escore no MEEM e pior pontuação no TDR, quando comparados aos controles e aos pacientes com LAD. O desempenho normal no TDR equivale aos escores 9 e 10 (Sunderland et

al., 1989). O pior desempenho do grupo DA no MEEM e no TDR em relação aos demais grupos pode ser explicado pela menor escolaridade.

Em relação ao teste de FV, o grupo DA falou menos animais do que os controles e do que os indivíduos do grupo com LAD. O estudo de Brucki et al. (1997) mostrou que o desempenho no teste de FV semântica (categoria: animais) não depende da idade. Eles encontraram que o escore médio para adultos saudáveis é de 9 animais para indivíduos de baixa escolaridade e 13 para indivíduos com ≥ 8 anos de escolaridade. O estudo de Bottino et al. (2002) avaliou pacientes com DA leve – eles apresentaram escore de 6,83 no teste de FV semântica. A literatura mostra que os indivíduos com TCE leve têm maior dificuldade em gerar palavras na fluência verbal do que os controles (Raskin e Rearick, 1996). O trabalho de Zaninotto et al. (2014) mostrou que pacientes com lesão axonal difusa na fase crônica produziam menos palavras do que os controles no teste de FV semântica (categoria: animais). Não houve diferença estatística entre os grupos DA e LAD quanto à escolaridade e à FV.

Quando comparamos os três grupos, eles foram iguais em relação à distribuição da frequência no EEG. Nas comparações entre CTL e DA e CTL e LAD a distribuição foi diferente. Ao compararmos o grupo DA e o grupo LAD, a distribuição foi a mesma estatisticamente.

O estudo de Anghinah et al. (1998) contou com 20 indivíduos sem queixas neurológicas, e a análise visual do EEG mostrou padrões de média amplitude, com predomínio da atividade alfa posterior entre 9 e 11 Hz (média 10,0 Hz). Nos três grupos, a média do pico da frequência está dentro da normalidade, apesar de ter sido mais alta no grupo CTL do que nos grupos DA e LAD. Dos 34 indivíduos com DA, 14 apresentaram o pico da frequência alfa entre 8 e 8,99 Hz. Muitos estudos demonstram que há uma diminuição do ritmo alfa para essa faixa de frequência em pacientes com DA leve (Saletu et al., 1993; Pucci et al., 1999). Dos 32 indivíduos com LAD, 7 apresentaram o pico do ritmo alfa entre 8 e 8,99 Hz. A atividade do EEG pode ser um marcador da gravidade do distúrbio de consciência (fase aguda) e de recuperação (fase crônica) após a LAD, com redução da frequência média do ritmo alfa (Urakami, 2013).

Em relação à escala ponderal, não houve diferença entre os três grupos, quando comparados dois a dois. Os grupos DA e LAD, no entanto, apresentaram mais casos de alentecimento difuso, baixa amplitude e presença de atividade beta difusa, quando comparados aos controles.

O EEG de rotina (até 32 eletrodos) tem uma alta resolução temporal (da ordem de milissegundos), mas pobre resolução espacial. Isso limita o uso do EEG convencional em mapear e distribuir a atividade elétrica cerebral espacialmente (Zhang et al., 2003). Uma maneira de melhorar a resolução espacial é através do uso de um número maior de eletrodos. O método LORETA ajuda a solucionar o problema inverso do EEG – problema em calcular a distribuição de correntes para um determinado potencial elétrico –, uma vez que a atividade elétrica encontrada no exame é distribuída em uma imagem de tomografia que corresponde a um cérebro equivalente à média da população.

As imagens funcionais do LORETA representam a atividade elétrica em cada voxel como potência da densidade espectral (Pascual-Marqui et al., 1994). As imagens, para a análise inicial, foram geradas para toda a atividade elétrica, sem a subdivisão nas bandas de frequência. Dessa forma, o que vemos nas imagens é a soma de todas as bandas.

Houve diferença estatística significativa entre os grupos CTL e DA em relação à assimetria hipocampal. A literatura mostra que há um declínio da atividade elétrica generalizada na DA (Babiloni et al., 2013), com comprometimento da região temporal já nas fases iniciais da doença (Gianotti et al., 2006) e preservação das áreas frontais (Bradley et al., 2002). No grupo DA, 21 indivíduos apresentaram assimetria vista pelo LORETA. A redução de atividade espectral no hipocampo direito foi mais frequente (14 indivíduos) do que no hemisfério esquerdo (sete indivíduos).

Houve diferença estatística significativa entre os grupos CTL e LAD em relação à assimetria hipocampal. O trabalho de Corradini e Persinger (2013) envolveu pacientes que haviam sofrido uma concussão e ainda apresentavam comprometimento cognitivo, em média cinco anos após a lesão. Os autores demonstraram que esses pacientes possuíam uma diminuição da atividade elétrica cerebral na região para-hipocampal. Essa diminuição é consistente com a dificuldade, relatada pelos pacientes, para lembrar-se de novas informações. No grupo LAD, 15 indivíduos apresentaram assimetria vista pelo LORETA. A redução de atividade espectral no hipocampo esquerdo foi mais frequente (11 indivíduos) do que no hemisfério direito (quatro indivíduos).

A predominância pelo comprometimento do hemisfério direito na DA e o maior comprometimento do hemisfério esquerdo na LAD foi estatisticamente significativa,

mas, como são poucos casos não podemos concluir o que essa preferência por um hemisfério significa.

De modo geral, tanto no grupo LAD como no grupo DA, os pacientes que apresentavam simetria no LORETA eram indivíduos mais independentes – estavam estudando ou trabalhando, mais engajados em atividades (domésticas, passatempos), com queixas de memória mais leves e com melhores estratégias para lidar com os problemas de memória.

A utilização do eLORETA permitiu a comparação entre os subgrupos, dois a dois, e identificação dos voxels cerebrais com diferenças estatísticas significativas para cada banda de frequência.

Na comparação entre CTL e DA, na configuração com 32 canais, encontraram-se diferenças tanto na banda teta quanto na banda alfa 2. O grupo DA apresentou mais atividade teta do que o grupo CTL, como o esperado (Babiloni et al., 2013). Os voxels em que foram encontradas diferenças localizam-se no lobo parietal (giro pós-central e lóbulo parietal inferior) e lobo frontal (giro pré-central). A literatura a respeito do uso do LORETA na DA ainda é relativamente escassa e restrita a poucos grupos de pesquisa e seus achados ainda não estão muito consolidados.

Gianotti et al. (2006) encontraram diferenças entre indivíduos com DA leve/moderada (MEEM= 19,7) e controles saudáveis (MEEM= 30) – houve aumento da atividade teta nas áreas temporal, parietal e occipital. Caso et al. (2012) estudaram as diferenças no EEG entre indivíduos controles, com diagnóstico de DA e com demência frontotemporal (DFT). Tanto na análise espectral clássica como na análise por sLORETA observaram que os pacientes com DA, em comparação com os controles, apresentavam maior atividade delta e teta, de forma difusa. Nishida et al. (2011) compararam o EEG dos mesmos grupos e encontraram maior atividade delta nos pacientes com DA do que nos controles, em várias áreas cerebrais, incluindo o lobo frontal. Já o trabalho de Babiloni et al. (2013) não mostrou diferenças na banda teta entre os indivíduos com DA leve e os controles saudáveis. Uma explicação para isso seria que a banda teta pode não apresentar comprometimento nesse estágio da doença, mas sim nas fases mais avançadas.

Em relação à banda alfa 2, o grupo CTL apresentou mais atividade do que o grupo DA. Os voxels em que foram encontradas diferenças localizam-se nos lobos parietal (pré-cúneo, giro paracentral, lóbulo paracentral, lóbulo parietal superior e

subgiral), frontal (lóbulo paracentral, pré-cúneo e giro pós-central), límbico (giro do cíngulo e cíngulo posterior) e occipital (cúneo e pré-cúneo). Já na configuração de 64 canais, encontraram-se diferenças somente na banda alfa 2 e apenas nos voxels do lobo límbico (giro do cíngulo e cíngulo posterior).

A diminuição dos ritmos alfa e beta e o aumento das frequências delta e teta estão relacionados a lesões cerebrais e declínio cognitivo (Anghinah et al., 2011). Babiloni et al. (2004), através do uso do LORETA, mostraram que os indivíduos com DA leve (MEEM= 20,2) apresentavam uma redução significativa da atividade alfa 1, em comparação a idosos saudáveis (MEEM= 29,2), em todas as áreas corticais, particularmente nas áreas central, parietal, temporal e límbica. Já Gianotti et al. (2006) não encontraram diferenças entre os grupos DA leve/moderada e controles para a banda alfa 1. No entanto, foram vistas diferenças para a banda alfa 2 – houve uma diminuição na área occipital, mais proeminente no hemisfério direito. Babiloni et al. (2009) fizeram um estudo comparando indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA e encontraram uma redução da atividade alfa 1 nas áreas occipital, temporal e parietal (Babiloni et al., 2009c). Canuet et al. (2012) encontraram diferenças entre os grupos, através do método eLORETA, somente para a banda alfa 1 na região parieto-occipital, principalmente na região do pré-cúneo direito. Caso et al. (2012), através da análise espectral e do sLORETA, observaram que os pacientes com DA, em comparação com os controles apresentavam menor atividade das frequências rápidas (alfa 1, alfa 2, beta 1 e beta 2) nas regiões centrais e posteriores. Hata et al. (2016) não encontraram diferenças significativas entre os grupos DA e controles, para nenhuma banda de frequência, com o uso do eLORETA. O grupo DA apresentou redução da atividade alfa 1, em relação ao grupo controle, mas o resultado não foi significativo. Os autores atribuem isso ao fato de terem incluído na amostra indivíduos menos comprometidos, com pontuações maiores no MEEM do que outros trabalhos. Babiloni et al. (2016) estudaram controles, pacientes com doença de Parkinson e DA. Através do LORETA, eles observaram que, em relação aos controles, os pacientes com DA apresentavam menor atividade alfa 1 nas áreas central, parietal, occipital e temporal e menor atividade alfa 2 nas áreas parietal e occipital.

Nossos resultados de localização de fonte, usando o eLORETA, são consistentes com os de estudos neurofisiológicos e sugerem que a diminuição da atividade alfa nas regiões límbica e parieto-occipital bem como o aumento das fontes de atividade lenta na

DA estão associados com o nível cognitivo global (Cacabelos, 1996; Babiloni et al., 2006a). Eles também estão de acordo com os achados das pesquisas com PET e SPECT e demonstram hipometabolismo pronunciado ou redução do fluxo sanguíneo nas regiões cerebrais posteriores da DA, especialmente no córtex parietal (Matsuda, 2001).

Na comparação entre CTL e LAD, na configuração com 32 canais, encontrou-se diferenças apenas na banda teta. O grupo LAD apresentou mais atividade teta do que o grupo CTL. Os voxels em que foram encontradas diferenças localizam-se nas áreas límbica (cíngulo posterior, giro para-hipocampal, giro do cíngulo e subgiral), occipital (giro lingual, giro fusiforme, cúneo, giro occipital médio e pré-cúneo), sub-lobar (ínsula) e temporal (giro temporal transversal).

Na configuração de 64 canais, foram encontradas, também, diferenças somente na banda teta. Os voxels em que houve diferenças localizam-se nos lobos límbico (cíngulo posterior e giro para-hipocampal), occipital (giro lingual e cúneo) e sub-lobar (ínsula).

Nossa busca na literatura não encontrou trabalhos que utilizaram o LORETA na análise do EEG em pacientes com lesão axonal difusa. A literatura que envolve TCE e LORETA é bastante escassa – a busca no Pubmed, utilizando os termos “traumatic brain injury and LORETA”, resultou em apenas quatro artigos. Quando utilizamos os termos “traumatic brain injury and low resolution electromagnetic tomography”, a pesquisa resultou em sete artigos, dos quais dois eram comuns à primeira busca. Alguns artigos que encontramos utilizam o LORETA para treinamento de *neurofeedback* e sugerem como terapia para pacientes com TCE (Congedo et al., 2004; Simkin et al., 2015).

Leon-Carrion et al. (2008) realizaram um estudo com 16 pacientes com TCE, entre eles sete indivíduos apresentavam estado minimamente consciente e nove tinham distúrbios neurocognitivos graves. A presença de ondas lentas era duas vezes maior no primeiro grupo. Eles também encontraram diferenças no LORETA em relação à frequência teta no córtex occipital médio. O trabalho de Tomkins et al. (2011) englobou 37 pacientes, dos quais 19 sofriam com epilepsia pós-traumática. Eles verificaram, através do uso do sLORETA, que os pacientes com TCE apresentavam ondas mais lentas (delta) do que os controles, independentemente de terem ou não epilepsia pós-trauma. Corradini e Persinger (2013) notaram, através do uso do sLORETA, uma diminuição da atividade elétrica para-hipocampal e em regiões adjacentes ao lobo

temporal em indivíduos com TCE leve. O trabalho de Ledwidge e Molfese (2016) utilizou o sLORETA para comparar atletas com concussão e atletas controle e verificou que aqueles com concussão apresentavam maior densidade de corrente elétrica no giro parietal inferior do que os controles. Esses achados suportam a hipótese de que indivíduos com uma concussão passada recrutaram recursos neurais compensatórios para atender às demandas de funcionamento executivo.

Na análise global do LORETA, o subgrupo LAD apresentou maior número de áreas cerebrais com diferença estatística do que o subgrupo DA, quando comparados ao grupo CTL. O grupo LAD apresenta lesões mais difusas do que o grupo DA, comprometendo mais áreas, o que pode justificar essa diferença observada.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos DA e LAD para nenhuma banda em nenhuma configuração (32, 64 ou 128 canais). Uma possível explicação para isso é que, apesar dos mecanismos de lesão serem diferentes nas duas doenças, há muitas semelhanças na neuroanatomia e na fisiologia delas, o que leva os pacientes a apresentarem sintomas semelhantes.

A primeira ligação patológica entre um único TCE e a DA foi a observação de que as placas β -amiloides estão presentes em até 30% dos pacientes que morrem na fase aguda do TCE (DeKosky et al., 2007; Chen et al., 2004). A PPA pode ser encontrada acumulada em axônios danificados dentro de 2 horas após a lesão (Johnson et al., 2013). Vários estudos identificaram que a história de um único TCE é um fator de risco epigenético para o desenvolvimento posterior de síndromes clínicas de comprometimento cognitivo, como DA (Graves et al., 1990; Guo et al., 2000; Plassman et al., 2000).

A ativação de porções posteriores e mediais do córtex parieto-occipital (abrangendo cúneo e pré-cúneo) tem sido reportada com considerável consistência em estudos de PET e RM funcional durante tarefas de memória (Busatto et al., 1997; Fletcher et al., 1995) especificamente ao sucesso na evocação de memórias. O surgimento de síndromes amnésticas está relacionado a danos em porções do córtex temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal (Zola-Morgan et al., 1986). Déficits regionais de perfusão e metabolismo em córtex têmporo-parietal posterior bilateral e giro do cíngulo posterior/pré-cúneo avaliados, respectivamente, pelo SPECT e PET são marcadores de degeneração neuronal (Minoshima et al., 1997; Holmes et al., 1999).

No início da DA, a principal característica do quadro clínico é o comprometimento de memória episódica, ou seja, o paciente apresenta dificuldade para se lembrar de fatos recentes e conversas que teve, repete perguntas e histórias e não encontra objetos pessoais. Posteriormente, há o envolvimento de áreas corticais associativas frontais, temporais e parietais. Novos sintomas cognitivos e comportamentais aparecem no desenvolvimento da doença. Os pacientes apresentam dificuldades para realizar atividades funcionais da vida diária – como ser capaz de cuidar da conta bancária, fazer compras, preparar comida, limpar a casa. Com o avançar da doença, há prejuízo para realizar atividades básicas da vida diária, como higiene pessoal e alimentação (Parmera e Nitrini, 2015).

A diminuição da memória autobiográfica, a diminuição da capacidade de aprender novas informações tão rapidamente quanto antes do TCE, menos proficiência para lembrar os rostos de novos conhecidos e atraso de execução de tarefas após apresentações visuais rápidas ou novas são queixas comuns em pacientes pós-TCE (Corradini e Persinger; 2013), principalmente com LAD (Freire et al., 2011). A diminuição da potência teta e da banda alfa 1 na região para-hipocampal e nas áreas adjacentes ao lobo temporal são consistentes com as dificuldades difusas relatadas por esses pacientes para lembrar novas informações (Young et al., 1997).

Nossas análises mostraram que, quanto menos canais, melhor a resolução do LORETA, pois um canal é responsável por uma porção maior do escalpo. Por esse motivo, a análise com 32 canais foi a que apresentou mais voxels com diferenças estatísticas entre os grupos, tanto na comparação CTL x DA como na comparação CTL x LAD. A grande maioria dos trabalhos utiliza 19 eletrodos no registro do EEG na análise com LORETA (Babiloni et al., 2004; Congedo et al., 2004; Gianotti et al., 2006; Caso et al., 2012; Corradini e Persinger, 2013; Hata et al., 2016). Nossa ideia era verificar se o uso de mais canais conseguiria discriminar melhor as fontes geradoras dos sinais de EEG, mas o EEG de alta densidade não se mostrou eficiente. O LORETA parece ser mais preciso quando os eletrodos estão largamente distribuídos no couro cabeludo.

Nossos achados mostram que há similaridade neurofuncional entre DA e LAD, e que os dois grupos são diferentes em relação aos controles, o que era esperado, pois trata-se de uma comparação entre patologia e normalidade. Essa similaridade ajuda a

entender a funcionalidade dessas doenças e esse conhecimento pode ser extrapolado para propostas de estudos que visem ao tratamento dessas condições. Isso abriria caminho para o uso de medicamentos que comumente são utilizados no tratamento da DA em pacientes com TCE do tipo LAD.

6. Conclusões

Os resultados sugerem que os indivíduos com DA e com LAD apresentam comprometimento da atividade elétrica em áreas importantes para a memória e a aprendizagem.

As limitações do estudo referem-se ao tamanho da amostra e à metodologia de corte transversal empregada, visto que os pacientes não foram acompanhados ao longo do avanço da doença. Destaca-se que este estudo traz contribuições para a literatura nacional, uma vez que a linha de pesquisa que envolve a eletroencefalografia cognitiva é escassa. São necessários novos estudos sobre a fisiologia dessas doenças, sob o ponto de vista eletroencefalográfico, com maior número de indivíduos, e também é importante correlacionar os achados eletroencefalográficos e o desempenho cognitivo dos pacientes. A combinação da análise espectral do EEG quantitativo e da análise pelo eLORETA pode ser útil para uma investigação mais completa dos pacientes.

7. Anexos

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ANÁLISE COMPARATIVA DO ELETROENCEFALOGRAMA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E LESÃO AXONAL DIFUSA

Pesquisador Responsável: Dr. Renato Anghinah

Versão: 1

Pesquisador Executante: Jéssica Natuline Ianof

CAAE: 25887513.7.0000.0068

Co-autores: Jéssica Natuline Ianof

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Dr. Renato Anghinah

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10131

Número do Parecer: 513.531

Data da Relatoria: 22/01/2014

Apresentação do Projeto: Os objetivos deste trabalho são correlacionar as alterações funcionais obtidas no eletroencefalograma (EEG) com o comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer leve à moderada e na lesão axonal difusa e entender as diferenças fisiopatológicas entre esses grupos. Para isso, serão realizados testes neuropsicológicos e o EEG de alta resolução com 128 canais. As fontes corticais dos ritmos do EEG serão estimadas pela análise por tomografia eletromagnética de baixa resolução (LORETA).

Objetivo da Pesquisa: **Objetivo Primário:** Entender as diferenças fisiopatológicas entre os grupos doença de Alzheimer e lesão axonal difusa com queixa de memória. **Objetivo Secundário:** 1- Correlacionar as alterações funcionais obtidas no eletroencefalograma (EEG) com o comprometimento/declínio cognitivo na doença de Alzheimer leve à moderada e na lesão axonal difusa. 2- Construir um banco de dados, levando em consideração as faixas etárias, que contemple os pacientes com doença de Alzheimer e os pacientes com lesão axonal difusa com queixa de memória.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: riscos mínimos (exame de EEG) e responder questionários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: objetivos bem definidos e metodologia adequada aos mesmos. Fundamentação teórica aprofundada na literatura.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: TCLE em linguagem clara e adequado ao projeto proposto

Recomendações: sem pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: sem pendências

Situação do Parecer: Aprovado

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 23 de Janeiro de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
- Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M Ž F Ž

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº.....

APTO:

BAIRRO:.....

CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M Ž F Ž

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº.....

APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....

.....

CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA – Análise comparativa do eletroencefalograma em pacientes com doença de Alzheimer e lesão axonal difusa

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Renato Anghinah

CARGO/FUNÇÃO: Médico. **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:** nº 67144.

PESQUISADOR EXECUTANTE: Jéssica Natuline Ianof

ORIENTADOR: Renato Anghinah

UNIDADE DO HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO x Ž	RISCO MÍNIMO Ž	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO Ž	RISCO MAIOR Ž	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa – Muitos trabalhos demonstram que há uma correlação significativa entre o grau de comprometimento cognitivo e o alentecimento da atividade elétrica cerebral de base, com diminuição ou ausência do ritmo alfa e predomínio dos ritmos delta e teta. O presente estudo tem como objetivo investigar tais alterações em pacientes com a doença de Alzheimer e em pacientes que sofreram uma lesão axonal difusa. Esse estudo será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais - Se você decidir participar, deverá ser preenchida uma ficha de histórico e avaliação clínica e você será submetido a um exame de eletroencefalografia quantitativa de alta resolução (128 canais). O exame será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com agendamento individual (hora marcada) e conduzido por profissionais da nossa equipe.

3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: realizaremos apenas o eletroencefalograma de alta resolução (128 canais). Os eletrodos serão fixados à cabeça do paciente por meio de uma touca e será aplicado um gel condutor em cada um dos eletrodos, a fim de captar o sinal elétrico. O exame não provoca choques ou dor.

4. Desconfortos e riscos esperados - Não há riscos envolvidos no procedimento. Os desconfortos esperados são mínimos, inerentes à colocação dos eletrodos sobre a sua cabeça e ao tempo de permanência na sala de exame, até a conclusão do exame. Os eletrodos são fixados ao couro cabeludo por meio de touca própria do equipamento, sendo necessária a aplicação de uma pasta condutora para melhorar o contato e a captação dos sinais elétricos. Essa pasta não é tóxica e será totalmente removida após a conclusão do exame.

5. Benefícios que poderão ser obtidos – Como não se trata de um eletroencefalograma convencional, não há benefício direto para o participante, pelo menos nesta fase do estudo. Trata-se de um estudo que pretende analisar pequenas variações na atividade elétrica cerebral, somente detectáveis pelo método quantitativo. Quando contabilizadas em uma grande amostra de indivíduos, o método poderá identificar aqueles mais propensos a apresentarem uma doença no futuro. Portanto, é possível, mas não garantido, que os indivíduos com queixas de memória possam beneficiar-se dos resultados deste estudo no futuro. O nosso estudo visa ao diagnóstico precoce das doenças da memória e a um maior esclarecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pelo seu aparecimento. De posse destes conhecimentos, espera-se conseguir no futuro melhores estratégias para o tratamento e prevenção das referidas doenças.

6. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

7. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o doutor Renato Anghinah que pode ser encontrado no Prédio dos Ambulatórios – Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP 6º andar – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255- Cerqueira Cesar - às quartas feiras das 15:00 às 19:00 horas. Telefone: (11) 2661-0000/6246/7502. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Análise comparativa do eletroencefalograma em pacientes com doença de Alzheimer e lesão axonal difusa”.

Eu discuti com o doutor Renato Anghinah sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo C. Avaliação CDR

	Saudável CDR 0	Demência questionável CDR 0,5	Demência leve CDR 1	Demência moderada CDR 2	Demência grave CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente ()	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno" ()	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia-a-dia ()	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos ()	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem ()
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado ()	Plenamente orientado ()	Dificuldade moderada com as relações de tempo; orientado no espaço no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais ()	Geralmente desorientado ()	Orientação pessoal apenas ()
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado ()	Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças ()	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido ()	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças. Juízo social geralmente comprometido ()	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico ()
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais ()	Leve dificuldade nestas atividades ()	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial ()	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa ()	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa ()
LAR E PASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais mantidos ()	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais levemente afetados ()	Comprometimento leve mas evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados ()	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos ()	Sem qualquer atividade significativa em casa ()
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz ()	Plenamente capaz ()	Necessita assistência ocasional ()	Requer assistência no vestir e na higiene ()	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente ()

Anexo D. Escala Rancho Los Amigos

Nível	Denominação	Comportamento
1	Não responsivo	Não responde a sons, sinais, luzes, toque ou movimento
2	Resposta Generalizada	Começa a responder a sons, luzes, toque ou movimento. Sua resposta é lenta, inconsistente ou após um intervalo. Responde da mesma forma ao que ouve, vê ou sente. A resposta inclui mastigação, gemidos, sudorese, respiração rápida, movimentação e/ou aumento da pressão arterial.
3	Resposta Localizada	Acorda e dorme durante o dia. Movimenta-se mais durante o dia que anteriormente. Reage mais especificamente ao que vê, ouve ou sente, por exemplo, pode se virar em direção a um som, retirar o membro frente ao estímulo doloroso e prestar atenção às pessoas que se movem ao seu redor. Sua reação é lenta e inconsistente. Começa a reconhecer a família e os amigos. Segue comandos simples como, por exemplo, olhe para mim, aperte minha mão. Começa a responder de forma inconsistente e através dos sinais, a pergunta que requeiram o sim ou o não.
4	Confuso e agitado	Está muito confuso e amedrontado. Não entende aquilo que está sentindo ou que acontece à volta. Reage em excesso ao que vê, ouve e sente, com golpes, usando linguagem inapropriada, gritando ou agredindo. Isso acontece como consequência da confusão. Só pensa em atividades básicas como comer, vestir-se, ir para cama, ir ao banheiro. Tem dificuldades para seguir ordens.
5	Confuso e inapropriado	Presta atenção por alguns minutos. Não sabe datas, onde está ou porque está no hospital. Não está apto a completar atividades como, por exemplo, escovar os dentes. Fica agitado quando tem muitas pessoas à sua volta ou está cansado. Tem memória pobre; é capaz de se lembrar de eventos do passado melhor que as atividades atuais. Inventa histórias (confabulação)
6	Confuso e apropriado	Segue agenda de horários, porém com alguma supervisão. Sabe o mês e o ano em que estamos. Presta atenção por 30 minutos, mas tem dificuldades em concentrar-se quando tem muitas pessoas ao seu redor ou quando a atividade tem muitas etapas. Escova os dentes, veste-se, alimenta-se, sabe quando necessita ir ao banheiro, sabe que está hospitalizado.
7	Automático e apropriado	Segue uma agenda e realiza cuidados pessoais sem auxílio. Tem problemas no planejamento, início e continuidade das atividades e problemas de atenção em situação estressante. É inflexível, rígido e parece decidido, entretanto esse comportamento se deve à lesão cerebral.
8	Intencional e apropriado	Tem noção do seu problema de pensamento e memória e começa a compensar esses déficits. É mais flexível em seus pensamentos. Está apto a dirigir e trabalhar. É capaz de aprender coisas novas, lentamente. Sente-se sobrecarregado em situações difíceis e estressantes.

Anexo E. MEEM

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (____/30)

Anexo F. FV**Teste de Fluência Verbal**

No teste de fluência verbal solicita-se ao examinando: Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar. Anote o número de animais lembrados em 1 minuto:

Anexo G. TDR**Desenho do relógio (Sunderland et al., 1989)**

Dê uma folha de papel em branco e diga: Desenhe um relógio com todos os números. Coloque os ponteiros marcando 2h45. (Guarde o desenho com a ficha).

Avaliação 10-6: Relógio e número estão corretos

10 - hora certa

9 - leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)

8 - distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)

7 - ponteiros completamente errados

6 - uso inadequado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

Avaliação 5-1: desenhos do relógio e dos números incorretos

5 - números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio

4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio

3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros

2 - alguma evidência de ter entendido as instruções, mas com vaga semelhança com um relógio

1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

Anexo H. Configuração de 32 canais da touca de EEG

32Ch Standard Electrode Layout for actiChamp: Electrode Layout and Number Labels

Green Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 1 - 32

Black Holder: Label & hard-wired GND

www.brainproducts.com

Anexo I. Configuração de 64 canais da touca de EEG

Version .001

12.2011

page 1 of 1

64Ch Standard Electrode Layout for actiChamp:

Electrode Layout and Number Labels

Green Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 1 - 32

Yellow Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 33 - 64

Black Holder: Label & hard-wired GND

www.brainproducts.com

Anexo J. Configuração de 128 canais da touca de EEG

128Ch Standard Electrode Layout for actiChamp: Electrode Layout and Number Labels

Green Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 1 - 32
Yellow Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 33 - 64
Red Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 65 - 96

White Holders: Label 1 - 32, Hardware Channel 97 - 128
Black Holder: Label & hard-wired GND

www.brainproducts.com

8. Referências Bibliográficas

Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982; 12:557–63.

Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989-1998. *Public Health Rep*. 2004; 119: 486-92.

AES, American Electroencephalographic Society (Electrode Position Nomenclature Committee); Guideline Thirteen: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *J Clin Neurophysiol*. 1994; 11 (1): 111-113.

Almeida CE, de Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PA, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurg*. 2016 Mar;87:540-7.

Almkvist O, Bäckman L. Detection and staging of early clinical dementia. *Acta Neurol Scand*. 1993; 88(1): 10-5.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography: effects of normal aging. *Neuropsychobiology* 1998; 37:20–7.

Andrade AF, Paiva WS, Amorim RL, Figueiredo EG, Russafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2009; 55 (1): 75-81.

Anghinah R, Kanda PAM, Jorge MS, Melo ACP. Eletroencefalograma quantitativo e topográfico (mapeamento cerebral): estudo do padrão normal para uma população adulta. *Arq. Neuropsiquiatr*. 1998; 56(1): 59-63.

Anghinah R, Kanda PA, Jorge MS, Lima EE, Pascuzzi L, Melo AC. Estudo da coerência do eletroencefalograma para a banda de frequência alfa em indivíduos adultos normais e com provável demência do tipo alzheimer. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2A): 272-5.

Anghinah R, Kanda PA, Lopes HF, Basile LF, Machado S, Ribeiro P, Velasques B, Sameshima K, Takahashi DY, Pinto LF, Caramelli P, Nitrini R. Alzheimer's disease qEEG: spectral analysis versus coherence. Which is the best measurement? *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69(6): 871-4.

Ayaz SI, Thomas C, Kulek A, Tolomello R, Mika V, Robinson D, Medado P, Pearson C, Prichet LS, O'Neil BJ. Comparison of quantitative EEG to current clinical decision rules for head CT use in acute mild traumatic brain injury in the ED. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(4): 493-6.

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini PM. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*. 2004; 22(1): 57-67.

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Frisoni G, Hirata K, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Rossini PM. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol*. 2006a; 117(2): 252-68.

Babiloni C, Benussi L, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Frisoni G, Ghidoni R, Miniussi C, Rodriguez G, Romani GL, Squitti R, Ventrighia MC, Rossini PM. Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. *Ann Neurol*. 2006b; 59(2): 323-34.

Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, Bresciani L, Binetti G, Del Percio C, Geroldi C, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Zappasodi F, Carfagna T, Rossini PM. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2006c; 117(5): 1113-29.

Babiloni C, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Luca Romani G, Salinari S, Zanetti O, Rossini PM. Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: Responders vs. Non-Responders. *Neuroimage*. 2006d; 31(4): 1650-65.

Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Ercolani M, Ferreri F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Stam CJ, Musha T, Vecchio F, Rossini PM. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Res Bull*. 2006e; 69(1): 63-73.

Babiloni C, Squitti R, Del Percio C, Cassetta E, Ventrighia MC, Ferreri F, Tombini M, Frisoni G, Binetti G, Gurzi M, Salinari S, Zappasodi F, Rossini PM. Free copper and resting temporal EEG rhythms correlate across healthy, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease subjects. *Clin Neurophysiol*. 2007a; 118(6): 1244-60.

Babiloni C, Bosco P, Ghidoni R, Del Percio C, Squitti R, Binetti G, Benussi L, Ferri R, Frisoni G, Lanuzza B, Cassetta E, Anello G, Gurzi M, Bartesaghi S, Lizio R, Tombini M, Rossini PM. Homocysteine and electroencephalographic rhythms in Alzheimer disease: a multicentric study. *Neuroscience*. 2007b; 145(3): 942-54.

Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Toscano L, Del Percio C, Geroldi C, Eusebi F, Miniussi C, Rossini PM. White-matter vascular lesions correlate with alpha EEG sources in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2008; 46(6): 1707-20.

Babiloni C, Frisoni G, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, Geroldi C, Fracassi C, Eusebi F, Ferri R, Rossini PM. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage*. 2009a; 44(1): 123-35.

Babiloni C, Pievani M, Vecchio F, Geroldi C, Eusebi F, Fracassi C, Fletcher E, De Carli C, Boccardi M, Rossini PM, Frisoni GB. White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2009b; 30 (5): 1431-43.

Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, Geroldi C, Fracassi C, Eusebi F, Ferri R, Rossini PM. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage*. 2009c; 44(1): 123-35.

Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Vecchio F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Cassarino A, Infarinato F, Cassetta E, Salinari S, Eusebi F, Rossini PM. Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiol Aging*. 2009d; 30 (1): 93-102.

Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, De Deyn PP, Bresciani L, Jelic V, Nagels G, Rodriguez G, Rossini PM, Vecchio F, Colombo D, Verhey F, Wahlund LO, Nobili F. Cortical sources of resting EEG rhythms in Mild Cognitive Impairment and Subjective Memory Complaint. *Neurobiol Aging*. 2010; 31 (10): 1787-98.

Babiloni C, Lizio R, Del Percio C, Marzano N, Soricelli A, Salvatore E, Ferri R, Cosentino FI, Tedeschi G, Montella P, Marino S, De Salvo S, Rodriguez G, Nobili F, Vernieri F, Ursini F, Mundi C, Richardson JC, Frisoni GB, Rossini PM. Cortical sources of resting state EEG rhythms are sensitive to the progression of early stage Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013; 34(4):1015-35.

Babiloni C, Del Percio C, Boccardi M, Lizio R, Lopez S, Filippo C et al. Occipital sources of resting state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(2): 556-570.

Babiloni C, Del Percio C, Caroli A, Salvatore E, Nicolai E, Marzano N, Lizio R, Cavedo E, Landau S, Chen K, Jagust W, Reiman E, Tedeschi G, Montella P, De Stefano M, Gesualdo L, Frisoni GB, Soricelli A. Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study. *Neurobiol Aging*. 2016; 48: 122-134.

Baddeley AD, Logie R, Bressi S, Della Sala S, Spinnler H. Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1986; 38, 603-618.

Bazarian JJ, Zhu T, Blyth B, Borrino A, Zhong J. Subject-specific changes in brain white matter on diffusion tensor imaging after sports-related concussion. *Magn. Reson. Imaging*. 2012; 30 (2):171–180.

Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr*. 1929; 87: 527-543.

Bierer LM, Haroutunian V, Gabriel S, Knott PJ, Carlin LS, Purohit DP, Perl DP, Schmeidler J, Kanof P, Davis KL. Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits. *J Neurochem*. 1995; 64(2): 749-60.

Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):605-13.

Bottino CMC, Carvalho IAM, Alvarez AMMA, Ávila R, Zukauskas PR, Bustamante SEZ et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer: Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2002; 60 (1): 70-79.

Bottino CMC, Azevedo D, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquito J, Scalco AZ, Bazarella MC, Lopes MA, Litvoc J. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26 (4): 291-299.

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82(4): 239-59.

Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper NDW, Nagy Z, King EMF, Smith AD, et al. Cerebral perfusion SPECT correlated with braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 2002; 125:1772–81.

Bricolo A. Electroencephalography in neurotraumatology. *Clin Electroencephalogr*. 1976; 7(1): 184-197.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Normative data for the animals category verbal fluency test in our environment. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55: 56–61.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-B): 777-781.

Busatto G, Howard RJ, Ha Y, Brammer M, Wright I, Woodruff PW, Simmons A, Williams SC, David AS, Bullmore ET. A functional magnetic resonance imaging study of episodic memory. *Neuroreport*. 1997; 8(12): 2671-5.

Cacabelos R. Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996;165:72-84.

Cameron PA, Rainer TH, Mak P. Motor vehicle deaths in Hong Kong: opportunities for improvement. *J Trauma*. 2004; 56: 890-3.

Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, Konrath CA, Franz AP, Carvalho AF, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for Alzheimer's disease patients and their caregivers. *International Psychogeriatrics* 2008; 20(2): 383-393.

Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Iwase M, Kurimoto R, Aoki Y, Ikeda S, Takahashi H, Nakahachi T, Takeda M. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One*. 2011; 6(11): e27863.

Canuet L, Tellado I, Couceiro V, Fraile C, Fernandez-Novoa L, Ishii R, Takeda M, Cacabelos R. Resting-state network disruption and APOE genotype in Alzheimer's disease: a lagged functional connectivity study. *PLoS One* 2012; 7: e46289.

Capruso DX, Levin HS. Cognitive impairment following closed head injury. *Neurol Clin*. 1992; 10: 879-893.

Caramelli P, Robitaille Y, Laroche-Cholette A, Nitrini R, Gauvreau D, Joannette Y & Lecours AR. Structural correlates of cognitive deficits in a selected group of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. 1998; 11, 184-190.

Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. *Dement. Neuropsychol*. 2011; 5 supl. 1: 11-20.

Caso F, Cursi M, Magnani G, Fanelli G, Falautano M, Comi G, Leocani L, Minicucci F. Quantitative EEG and LORETA: valuable tools in discerning FTD from AD? *Neurobiol Aging*. 2012; 33(10): 2343-56.

Cassani R, Falk TH, Fraga FJ, Kanda PAM, Anghinah R. The effects of automated artifact removal algorithms on electroencephalography-based Alzheimer's disease diagnosis. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 55.

Cassani R, Falk TH, Fraga FJ, Cecchi M, Moore DK, Anghinah R. Towards automated electroencephalography-based Alzheimer's disease diagnosis using portable low-density devices. *Biomed Signal Processing and Control*. 2017; 33: 261–271.

Chaves MLF, Camozzato AL, Godinho C. Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for the Detection and Stating of Dementia in Brazilian Patients, *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21 (3): 210-217.

Chen XH, Siman R, Iwata A, Meaney DF, Trojanowski JQ, Smith DH. Long-term accumulation of amyloid-beta, beta-secretase, presenilin-1, and caspase-3 in damaged axons following brain trauma. *Am J Pathol*. 2004; 165: 357–371.

Claus JJ, Strijers RLM, Jonkman EJ, Ongerboer De Visser BW, Jonker C, Walstra GJM, Scheltens P, Gool WA. The diagnostic value of EEG in mild senile Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110 (5): 825-832.

Congedo M, Lubar JF, Joffe D. Low-resolution electromagnetic tomography neurofeedback. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2004; 12(4): 387-97.

Corradini PL, Persinger MA. Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA) is a Sensitive Indicator of Protracted Neuropsychological Impairments Following “Mild” (Concussive) Traumatic Brain Injury. *J Neurol Neurophysiol.* 2013; 4: 176.

Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science.* 1983; 219(4589): 1184-90.

Crevel H, Gool WA, Walstra GJM. Early diagnosis of dementia: which tests are indicated? What are their costs? *J Neurol.* 1999; 246 (2):73-78.

Dayle DD, Pedley TA. *Current Practice of Clinical Electroencephalography.* 2nd ed., Raven Press, New York, 1990; 107-137.

DeKosky ST, Abrahamson EE, Ciallella JR, Paljug WR, Wisniewski SR, Clark RS, Ikonovic MD. Association of increased cortical soluble abeta42 levels with diffuse plaques after severe brain injury in humans. *Arch Neurol.* 2007; 64: 541–544.

Dierks T, Perisic I, Frölic L, Ihl R, Maurer K. Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res.* 1991; 40(3):181-94.

Dierks T, Ihl R, Frolich L, Maurer K. Dementia of the Alzheimer type: effects on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Psychiatry Res.* 1993; 50(3): 151-62.

Duffy FH, Albert MS, McAnulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol.* 1984; 16(4): 439-48.

Edman A, Matousek M, Wallin A. EEG findings in dementia are related to the parietal lobe syndrome. *Dementia.* 1995; 6(6): 323-9.

Engberg AW, Teasdale TW. A population-based study of survival and discharge status for survivors after head injury. *Acta Neurol Scand.* 2004; 110: 281-90.

Ezaki Y, Tsutsumi K, Morikawa M, Nagata I. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diffuse axonal injury. *Acta Radiol.* 2006;47(7):733-40.

Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002–2006. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010. Available online at: https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue_book.pdf.

Fleming J1,2, Ownsworth T3, Doig E4, Hutton L3, Griffin J5, Kendall M6,7, Shum DH8. The efficacy of prospective memory rehabilitation plus metacognitive skills

training for adults with traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 3.

Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. The mind's eye-precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage* 1995; 2:195-200.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-98.

Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. Psiquiatr. clín*. 2005; 32 (3): 137-148.

Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatric*. 1999; 66(2): 137-47.

Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 5): S10-5.

Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis D. Clock Drawing: a Neuropsychological Analysis. New York: Oxford University Press, Inc; 1994.

Freire FR; Coelho F; Lacerda JR; Silva MF; Gonçalves VT; Machado S; Velasques B; Ribeiro P; Basile LFH; Oliveira AMP; Paiva WS; Kanda PAM; Anghinah R. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury. *Dement. Neuropsychol*. 2011; 5(1):17-25.

Gaudêncio TG, Leão GM. A Epidemiologia do Traumatismo Crânio-Encefálico: Um Levantamento Bibliográfico no Brasil. *Rev Neurocienc* 2013; 21(3): 427-434.

Gennarelli TA. Cerebral Concussion and Diffuse Brain Injuries. In: Cooper PR, editor. *Head Injury*. 3a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.137-58

Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of the head injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998; 3: 160-75.

Gianotti LR, König G, Lehmann D, Faber PL, Pascual-Marqui RD, Kochi K, Schreiter-Gasser U. Correlation between disease severity and brain electromagnetic LORETA tomography in Alzheimer's Disease. *Clin Neurophysiol*. 2006; 118(1):186-96.

Goodman JC. Pathophysiology – mild and moderate brain injuries. In: Marion DW, editor. *Traumatic brain injury*. New York: Thieme; 1999. p. 143-54.

Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in a elderly population. *Lancet*. 1997; 349 (9068): 1793-1796.

Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB, Raskind M. The association between head trauma and Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 491–501.

Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, Santos E, Andrade MP, Alho AT, Lima Mdo C, Oliveira KC, Tampellini E, Polichiso L, Santos GB, Rodriguez RD, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68(8): 1140-5.

Grossman EJ, Jensen JH, Babb JS, Chen Q, Tabesh A, Fieremans E, Xia D, Inglese M, Grossman RI. Cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a longitudinal diffusional kurtosis and perfusion imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 May;34(5):951-7, S1-3.

Günther W, Giunta R, Klages U, Haag C, Steinberg R, Satzger W, Jonitz L, Engel R. Findings of electroencephalographic brain mapping in mild to moderate dementia of the Alzheimer type during resting, motor, and music-perception conditions. *Psychiatry Res.* 1993; 50(3): 163-76.

Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, Green RC, Sadovnick AD, Duara R, DeCarli C, Johnson K, Go RC, Growdon JH, Haines JL, Kukull WA, Farrer LA. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology.* 2000; 54: 1316–1323.

Hagen C, Malkmus D, Durham E. Rehabilitation of the Head Injured Adult: Comprehensive Physical Management. Professional Staff of Rancho Los Amigos Hospital; Downey, CA: 1979. Levels of cognitive functioning.

Haj EL, Antoine P. Describe yourself to improve your autobiographical memory: A study in Alzheimer's disease. *Cortex.* 2017; 88: 165-172.

Hanley DF, Chabot R, Mould WA, Morgan T, Naunheim R, Sheth KN, Chiang W, Prichep LS. Use of brain electrical activity for the identification of hematomas in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013; 30(24): 2051-6.

Harmon RL, Lawrence JH. Traumatic brain injury. In: Bryan J, Mark A, Steven A (Editors). Physical medicine and rehabilitation secrets, 2^a ed., Philadelphia: Mosby, 2001.a 2008: xvii.

Hata M, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(2):1269-78.

Hatz F, Benz N, Hardmeier M, Zimmermann R, Rueegg S, Schindler C, Miserez AR, Gschwandtner U, Monsch AU, Fuhr P. Quantitative EEG and apolipoprotein E-genotype improve classification of patients with suspected Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2013 Nov;124(11):2146-52.

Hay J, Johnson VE, Smith DH, Stewart W. Chronic Traumatic Encephalopathy: The Neuropathological Legacy of Traumatic Brain Injury. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11:21-45.

Herrera E Jr, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo. *Rev Psiq Clin* 1998; 25: 70-73.

Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002; 16:103-108.

Hogan MJ, Swanwick GR, Kaiser J, Rowan M, Lawlor B. Memory-related EEG power and coherence reductions in mild Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol.* 2003; 49(2): 147-63.

Holmes AP, Blair RC, Watson JDG, Ford I. Nonparametric Analysis of Statistical Images from Functional Mapping Experiments. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 1996; 16(1): 7-22.

Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50.

Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation.* 2007; 22(5): 341-53.

James OG, Doraiswamy PM, Borges-Neto S. PET Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease and Tauopathies. *Front Neurol.* 2015; 6:38.

Jang SH. Review of motor recovery in patients with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2009; 24: 349-53.

Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund LO. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia.* 1996; 7(6): 314-23.

Jelic V. Early diagnosis of AD. PhD Thesis. Karolinska Institutet, Stockholm 1999; 1-14.

Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115(7): 1490-1505.

Jiang, ZY. Abnormal cortical functional connections in Alzheimer's disease: analysis of inter- and intra-hemispheric EEG coherence. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005; 6B(4): 259-264.

Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: a006213.

Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2013 Aug;246:35-43.

Kanda PAM, Anghinah R, Schmidt MT, Jorge MS. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dementia & Neuropsychologia* 2009; 3(3): 195-203.

Kondo K, Maruishi M, Ueno H, Sawada K, Hashimoto Y, Ohshita T, Takahashi T, Ohtsuki T, Matsumoto M. The pathophysiology of prospective memory failure after diffuse axonal injury-lesion-symptom analysis using diffusion tensor imaging. *BMC Neurosci*. 2010; 11:147.

Kraus JF. Epidemiology of head injury. In: Cooper PR, editor. *Head injury*. 3^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.1-25.

Kwak YT. Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23(5): 456-61.

Langlois JA, Sattin RW. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *J Head Trauma Rehabil*. 2005 May-Jun;20(3):187-8.

Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, Wherrett J, Naglie G, Hamani C, Smith GS, Lozano AM. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2010; 68(4): 521-34.

Ledwidge PS, Molfese DL. Long-Term Effects of Concussion on Electrophysiological Indices of Attention in Varsity College Athletes: An Event-Related Potential and Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Approach. *J eurotrauma*. 2016; 33(23):2081-2090.

Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Damas-Lopez J, Barroso y Martin JM, Dominguez-Morales MR. Brain function in the minimally conscious state: a quantitative neurophysiological study. *Clin Neurophysiol*. 2008 Jul;119(7):1506-14.

Lesser RP. Guidelines Committes of American Eletroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol*. 1994; 11: 9-11.

Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, Dunkin J, Walter DO, Thompson SR, Lachenbruch PA, Weiner H. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993; 87: 385-393.

Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of health and aging. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(5): 445-453.

Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med.* 1994; 330: 613-22.

Liu J1, Kou Z2, Tian Y3. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques. *Neural Regen Res.* 2014;9 (12): 1222-30.

Loeches MM, Trapero JQ, Gil P, Rubia FJ. Topography of mobility and complexity parameters of EEG in Alzheimer's disease. *Biol Psych.* 1991; 30:1111-1121.

Lopez OL. The growing burden of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2011; Suppl 13: S339-345.

Luccas FJC, Anghinah R, Braga NIO, Fonseca LC, Frochtengarten ML, Jorge MS, Kanda PAM. Recomendações para o Registro/Interpretação do mapeamento topográfico do EEG e potenciais evocados. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1999; 57:132-146.

Maia ALG, Godinho C, Ferreira ED, Almeida V, Schuh A, Kaye J, et al. Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating - CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006; 64(2b): 485-489.

Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med.* 2001; 15: 85–92.

Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 1293–322.

McArthur DL, Chute DJ, Villablanca JP. Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiologic, imaging and neuropathologic perspectives. *Brain Pathol.* 2004; 14:185-94.

McCrea M, Prichet L, Powell MR, Chabot R, Barr WB. Acute effects and recovery after sport-related concussion: a neurocognitive and quantitative brain electrical activity study. *J Head Trauma Rehabil.* 2010; 25(4):283-292.

Medana IM, Esiri MM. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain.* 2003; 126:515-30.

Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's disease, and dementia: clinical and neurobiological perspectives. In: Mesulam M-M, editor. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 439-522.

Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.

Miyauchi T, Hagimoto H, Ishii M, Endo S, Tanaka K, Kajiwara S, Endo K, Kajiwara A, Kosaka K. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand*. 1994; 89(1):56-64.

Modarres M, Kuzma NN, Kretzmer T, Pack AI, Lim MM. EEG slow waves in traumatic brain injury: Convergent findings in mouse and man. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2016; 1.

Moretti DV, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Remondini E, Rossini PM, Salinari S, Babiloni C. Computerized processing of EEG-EOG-EMG artifacts for multi-centric studies in EEG oscillations and event-related potentials. *Int J Psychophysiol*. 2003; 47(3): 199-216.

Naunheim RS, Treaster M, English J, Casner T, Chabot R. Use of brain electrical activity to quantify traumatic brain injury in the emergency department. *Brain Inj*. 2010;24(11):1324-9.

Neiman ES, Hanna PA. EEG in Dementia and Encephalopathy. *eMedicine from WebMD*. Updated November 11, 2009. Available online at: <http://emedicine.medscape.com/article/1138235-overview>.

Nishida K, Yoshimura M, Isotani T, Yoshida T, Kitaura Y, Saito A, Mii H, Kato M, Takekita Y, Suwa A, Morita S, Kinoshita T. Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(9): 1718-25.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera-Jr E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(4):241-246.

Nizzari M, Thellug S, Corsaro A, Villa V, Pagano A, Porcile C, Russo C, Florio T. Neurodegeneration in Alzheimer disease: role of the amyloid precursor protein and presenilin 1 intracellular signaling. *J Toxicol*. 2012; 187-297.

Nordberg A. Pharmacological treatment of cognitive dysfunction in dementia disorders. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996; 168: 87-92.

Nuwer MR. Quantitative EEG analysis in clinical settings. *Brain Topogr*. 1996; 8(3): 201-8.

Nuwer MR, Hovda DA, Schrader LM, Vespa PM. Routine and quantitative EEG in mild traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116: 2001-2025.

Okuda J, Fujii T, Yamadori A, Kawashima R, Tsukiura T, Fukatsu R, Suzuki K, Ito M, Fukuda H. Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. *Neurosci Lett*. 1998; 253: 127-130.

Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23(3):186-189.

Oliveira KCV, Barros ALS, Souza GFM. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e Clinical Dementia Rating (CDR) em idosos com Doença de Alzheimer. *Rev Neuroscienc*. 2008; 16 (2): 101-106.

Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, Hartshore MF. *Functional Brain Imaging*. St. Louis: Mosby, 1995; 327-368.

Parmera JB, Nitrini R. Da investigação ao diagnóstico. *Rev Med (São Paulo)*. 2015; 94(3): 179-84.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*. 1994; 18(1): 49-65.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naïve, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999; 90(3): 169-79.

Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sloreta): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002a; 24 Suppl D:5-12.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002b; 24 Suppl C:91-5.

Pascual-Marqui R. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. 2007. Available online at: <http://arxiv.org/pdf/0710.3341>.

Pascual-Marqui RD. Theory of the EEG inverse problem. In: Tong S, Thakor N, editors. *Quantitative EEG Analysis: Methods and Applications*. Boston: Artech House. 2009. p. 121–140.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, Saletu B, et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci*. 2011; 369, 3768–3784.

Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, Phillips C, Gau BA, Welsh-Bohmer KA, Burke JR, Guralnik JM, Breitner JC. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*. 2000; 55: 1158–1166.

Prinz PN, Vitiello MV. Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989; 73:427-432.

Pucci E, Belardinelli N, Cacchiò G, Signorino M, Angeleri F. EEG power spectrum differences in early and late onset forms of alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 621-631.

Qiu C. Preventing Alzheimer's disease by targeting vascular risk factors: hope and gap. *J Alzheimers Dis* 2012; 32:721-31.

Rapp PE, Keyser DO, Albano A, Hernandez R, Gibson DB, Zambon RA, Hairston WD, Hughes JD, Krystal A, Nichols AS. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9:11.

Rappelsberger P, Petsche H. Probability Mapping: Power and Coherence Analyses of Cognitive Processes. *Brain Topography* 1988; 1:1:46-53.

Raskin SA, Rearick E. Verbal fluency in individuals with mild traumatic brain injury. *Neuropsychology* 1996; 10(3): 416-422.

Reis C, Wang Y, Akyol O, Ho WM, Applegate II R, Stier G, Martin, R, Zhang JH. What's New in Traumatic Brain Injury: Update on Tracking, Monitoring and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6): 11903–11965.

Rodriguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiol*. 1999; 110: 1831-7.

Ruy EL, Rosa MI. Perfil epidemiológico de pacientes com traumatismo crânio encefálico. *Arq. Catarin. Med*. 2011; 40 (3): 17-20.

Saletu B, Paulus E, Grunbergerer J. Correlation maps: on the relation of electroencephalographic slow wave activity to computerized tomography and psychopathometric measurements in dementia. In: Maurer K. (Ed). *Imaging Of Brain In Psychiatry And Related Fields*. Berlin: Springer-Verlag, 1993, 263-265.

Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, Bittencourt PRM. Eletrencefalograma digital com mapeamento em demência de alzheimer e doença de parkinson. *Arq. Neuropsiquiatr*. 1996; 54: 50-56.

Schewinsky SR. In *Reabilitação neuropsicológica da memória no TCE*. 1ª Ed., São Paulo, SP: Livraria Médica Paulista, 2008.

Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy. *Physiol Rev*. 2001; 81 (2): 741-66.

Shaw NA. The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol*. 2002; 67:281–344.

Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993; 8: 487-96.

Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15(6): 548-61.

Silva DF, Lima MM, Anghinah R, Lima JGC. Mapeamento Cerebral. *Rev Neurociências* 1995; 3:11-18.

Silva FL. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to network. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 79:81-93.

Simkin DR, Thatcher RW, Lubar J. Quantitative EEG and neurofeedback in children and adolescents: anxiety disorders, depressive disorders, comorbid addiction and attention-deficit/hyperactivity disorder, and brain injury. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015; 24(1): 197.

Smania N, Avesani R, Roncari L, Ianes P, Girardi P, Varalta V, Gambini MG, Fiaschi A, Gandolfi M. Factors Predicting Functional and Cognitive Recovery Following Severe Traumatic, Anoxic, and Cerebrovascular Brain Damage. *J Head Trauma Rehabil*. 2013; 28(2): 131-42.

Sohlberg MM, Mateer CA. Cognitive rehabilitation. London: The Guilford Press, 2001.

Steriade M, Datta S, Paré D, Oakson G, Curró Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation process in thalamocortical systems. *J Neurosci*. 1990; 10(8): 2541-59.

Strich S. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1956; 19(3): 163-185.

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock drawing in Alzheimer's Disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37(8): 725-9.

Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009 Mar; 66(3): 382-9.

Tata AM, Velluto L, D'Angelo C, Reale M. Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: cause or effect? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13(7):1294-303.

Terry RD. Neuropathological changes in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 1994; 101: 383-90.

Tomkins O, Feintuch A, Benifla M, Cohen A, Friedman A, Shelef I. Blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury: a possible role in posttraumatic epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011; 2011:765923.

Uflacker A, Doraiswamy M. Alzheimer's Disease: An Overview of Recent Developments and a Look to the Future. *Focus* 2017; 15 (1): 13-17.

Urakami Y. Relationship between sleep spindles and clinical recovery in patients with traumatic brain injury: a simultaneous EEG and MEG study. *Clin EEG Neurosci.* 2012; 43 (1): 39-47.

Urakami Y. Electrophysiological Evaluation of Diffuse Axonal Injury after Traumatic Brain Injury. *J Neurol Neurophysiol.* 2013; 4: 157.

Vallat-Azouvi C, Weber T, Legrand L, Azouvi P. Working memory after severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13:770-780.

Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Front Neurol.* 2016; 7:178.

Walker AE, Kollros JJ, Case TJ. The physiological basis of concussion. *J Neurosurg* 1944; 1: 103-16.

Wilmo A, Winblad B, Jönsson L. The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 98-103.

Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002; 14: 66-79.

Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016; 15(5): 455-532.

Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP, Brod MS. Screening for Alzheimer's Disease by clock drawing. *J Am Geriatr Soc.* 1989; 37(8): 730-4.

Young BJ, Otto T, Fox GD, Eichenbaum H. Memory representation within the parahippocampal region. *J Neurosci.* 1997; 17 (13): 5183-5195.

Zafonte RD, Hammond FM, Mann NR, Wood DL, Black KL, Millis SR. Relationship between Glasgow coma scale and functional outcome. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 364-369.

Zaninotto AL, de Paula Guirado VM, Baldivia B, Núñez MD, Amorim RLO, Teixeira MJ, de Lucia MCZ et al. Improvement of verbal fluency in patients with diffuse brain injury over time. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2014; 10: 1155-1160.

Zhang X, van Drongelen W, Hecox KE, Towle VL, Frim DM, McGee AB, He B. High-resolution EEG: cortical potential imaging of interictal spikes. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(10): 1963-73.

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following abilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986; 6: 2950-67.

Apêndices

Apêndice A.Voxels em que houve diferenças estatísticas na configuração de 32 canais, na banda teta, entre os grupos CTL e DA na análise pelo eLORETA

X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	X(TAL)	Y(TAL)	Z(TAL)	VoxelValue	Brodmann area	Lobe	Structure
-50	-25	35	-50	-23	33	-6.84961E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-20	40	-54	-18	38	-6.84828E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-50	-20	40	-50	-18	38	-6.84471E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-20	35	-54	-18	33	-6.83381E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-25	40	-54	-22	38	-6.83299E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-20	40	-59	-18	38	-6.83048E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-55	-25	35	-54	-23	33	-6.82029E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-45	-25	40	-45	-22	38	-6.81849E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-20	45	-59	-17	42	-6.80544E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-60	-20	35	-59	-18	33	-6.80510E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-20	45	-54	-17	42	-6.80466E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-25	45	-54	-22	43	-6.80296E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-25	40	-59	-22	38	-6.80273E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-50	-25	45	-50	-22	43	-6.79868E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-50	-25	30	-50	-23	29	-6.79712E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-45	-20	40	-45	-18	38	-6.78706E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-25	45	-59	-22	43	-6.78545E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-25	35	-59	-23	33	-6.78050E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-50	-30	45	-50	-27	43	-6.77290E-0001	40	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule
-50	-20	45	-50	-17	42	-6.77118E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-15	40	-59	-13	37	-6.77032E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-50	-30	40	-50	-27	38	-6.76983E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-65	-20	35	-64	-18	33	-6.76934E-0001	1	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-45	-30	40	-45	-27	38	-6.76533E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-15	40	-54	-13	37	-6.76209E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-45	-30	35	-45	-27	34	-6.76149E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-50	-30	35	-50	-27	34	-6.75227E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-30	45	-54	-27	43	-6.75194E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-40	-30	30	-40	-28	29	-6.75178E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-30	50	-54	-27	47	-6.74970E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-30	40	-54	-27	38	-6.74960E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-20	30	-54	-18	29	-6.74757E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-25	30	-54	-23	29	-6.74508E-0001	40	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule
-65	-25	35	-64	-23	33	-6.74486E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-45	-30	30	-45	-28	29	-6.74119E-0001	40	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule
-50	-30	50	-50	-27	47	-6.73815E-0001	40	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule
-45	-30	45	-45	-27	43	-6.73584E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-25	50	-54	-22	47	-6.73523E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-15	35	-54	-13	33	-6.73426E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-45	-25	45	-45	-22	43	-6.73359E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-15	35	-59	-13	33	-6.73007E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-40	-30	35	-40	-27	34	-6.72983E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-55	-30	35	-54	-27	34	-6.72885E-0001	40	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule
-50	-15	40	-50	-13	37	-6.72565E-0001	4	Frontal Lobe	Precentral Gyrus
-60	-30	40	-59	-27	38	-6.72464E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-60	-30	45	-59	-27	43	-6.72232E-0001	2	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus

Nota: x, y e z correspondem às coordenadas dos atlas MNI e Tailarich

Apêndice B. Voxels em que houve diferenças estatísticas na configuração de 32 canais, na banda alfa 2, entre os grupos CTL e DA na análise pelo eLORETA

X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	X(TAL)	Y(TAL)	Z(TAL)	VoxelValue	Brodmann area	Lobe	Structure
0	-40	45	0	-37	43	7.48359E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-40	45	5	-37	43	7.45098E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-40	50	0	-36	48	7.42871E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-45	50	0	-41	48	7.40034E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-40	50	5	-36	48	7.39768E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-40	40	5	-37	39	7.39568E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-45	50	5	-41	48	7.38286E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-40	45	-5	-37	43	7.36964E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-45	45	0	-42	44	7.35003E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-45	55	5	-41	53	7.34674E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-45	45	5	-42	44	7.34612E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-35	40	5	-32	38	7.31840E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-35	40	0	-32	38	7.31444E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-35	35	5	-32	34	7.30751E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-40	40	-5	-37	39	7.29545E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-40	35	5	-37	34	7.28814E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-40	50	-5	-36	48	7.28795E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-45	60	0	-41	57	7.26940E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-35	45	0	-32	43	7.26766E-0001	31	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-35	35	0	-32	34	7.26618E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-45	50	-5	-41	48	7.26314E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-45	50	10	-41	48	7.26225E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-45	60	5	-41	57	7.25807E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-40	35	0	-37	34	7.25492E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-40	50	10	-36	48	7.25213E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-35	45	5	-32	43	7.24702E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-45	40	5	-42	39	7.24132E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-40	55	0	-36	52	7.23020E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-40	55	5	-36	52	7.22785E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-35	30	5	-33	29	7.21358E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-45	55	10	-41	53	7.21245E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-35	40	-5	-32	38	7.20416E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-45	55	-5	-41	53	7.19773E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-45	40	10	-42	39	7.19191E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-35	45	-5	-32	43	7.18046E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-50	55	5	-46	53	7.17711E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-50	50	5	-46	48	7.17646E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-50	60	5	-46	58	7.15168E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-40	30	5	-37	30	7.15113E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-50	50	0	-46	48	7.14639E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-45	65	0	-41	62	7.14199E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-45	65	5	-41	62	7.13896E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-50	45	5	-46	44	7.13188E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-35	30	0	-33	29	7.12975E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-50	50	10	-46	48	7.12907E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-45	60	10	-41	57	7.12611E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-45	40	-5	-42	39	7.12561E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-40	55	10	-36	52	7.12064E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
15	-45	50	15	-41	48	7.11673E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus

5	-50	65	5	-45	62	7.11588E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-50	55	10	-46	53	7.11410E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-45	35	5	-42	34	7.10620E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-40	30	0	-37	30	7.09655E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
15	-45	40	15	-42	39	7.09218E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-50	45	0	-46	44	7.09106E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-40	50	15	-36	48	7.08815E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-45	35	10	-42	34	7.08350E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-10	-40	50	-10	-36	48	7.08181E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-50	70	5	-45	67	7.08128E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
10	-50	60	10	-46	58	7.08033E-0001	7	Parietal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-45	60	-5	-41	57	7.07604E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-40	55	-5	-36	52	7.07531E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-35	50	5	-32	48	7.06965E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-45	35	0	-42	34	7.06850E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-85	30	0	-81	32	7.06647E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
0	-35	50	0	-32	48	7.06631E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
15	-45	55	15	-41	53	7.06443E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-30	35	5	-27	34	7.05607E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
15	-35	40	15	-32	38	7.05549E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-10	-45	50	-10	-41	48	7.05127E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-85	30	-5	-81	32	7.04834E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
15	-50	45	15	-46	44	7.04786E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-50	50	15	-46	48	7.04347E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-85	25	0	-81	27	7.04067E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
10	-50	65	10	-45	62	7.03727E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-50	40	10	-47	39	7.03635E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-90	35	-5	-86	37	7.03169E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
5	-50	40	5	-47	39	7.03075E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-50	50	-5	-46	48	7.02530E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-30	30	5	-28	29	7.02205E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-50	55	-5	-46	53	7.02135E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-50	55	15	-46	53	7.01455E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-80	25	0	-76	27	7.01231E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
-5	-40	30	-5	-37	30	7.00698E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-45	70	5	-40	67	7.00411E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
15	-50	40	15	-47	39	7.00027E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-90	30	-5	-86	32	6.99966E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
5	-40	60	5	-36	57	6.99665E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-30	35	0	-27	34	6.99396E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
15	-35	45	15	-32	43	6.99356E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
15	-40	55	15	-36	52	6.99337E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
15	-45	60	15	-41	57	6.99305E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
15	-45	35	15	-42	34	6.99179E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-35	30	-5	-33	29	6.99154E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-55	50	10	-51	49	6.99083E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-50	70	10	-45	67	6.99010E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
5	-55	50	5	-51	49	6.98713E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-35	50	-5	-32	48	6.98691E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-45	35	-5	-42	34	6.98640E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus

-5	-50	60	-5	-46	58	6.98318E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-55	55	5	-51	53	6.98316E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-45	30	5	-42	30	6.98205E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-10	-45	40	-10	-42	39	6.98012E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-55	55	10	-51	53	6.97940E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-50	60	15	-46	58	6.97485E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-45	30	10	-42	30	6.97306E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-55	45	10	-51	44	6.97220E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-10	-45	55	-10	-41	53	6.97188E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-85	35	-5	-81	36	6.96309E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
-5	-80	25	-5	-76	27	6.96185E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
15	-55	45	15	-51	44	6.95827E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-85	25	-5	-81	27	6.95601E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
15	-55	50	15	-51	49	6.95544E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-55	60	5	-51	58	6.95523E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-45	50	20	-41	48	6.95469E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
0	-40	60	0	-36	57	6.95396E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-55	45	5	-51	44	6.95009E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-45	30	0	-42	30	6.94672E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-90	35	5	-86	37	6.94466E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
5	-30	40	5	-27	38	6.94443E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-85	35	5	-81	36	6.94317E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
0	-90	25	0	-86	27	6.93911E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
5	-85	30	5	-81	32	6.93593E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
-5	-80	30	-5	-76	31	6.93475E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
15	-55	55	15	-51	53	6.93269E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-50	65	-5	-45	62	6.92947E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-45	65	-5	-41	62	6.92691E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
0	-85	20	0	-81	23	6.92380E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
10	-55	65	10	-50	62	6.92317E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
5	-35	25	5	-33	25	6.92243E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-85	40	5	-81	41	6.91953E-0001	19	Parietal Lobe	Precuneus
5	-55	65	5	-50	62	6.91950E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-45	70	10	-40	67	6.91487E-0001	4	Parietal Lobe	Paracentral Lobule
0	-30	40	0	-27	38	6.91454E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-40	25	5	-38	25	6.91441E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-30	30	0	-28	29	6.91273E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-55	45	20	-51	44	6.91241E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-45	55	20	-41	53	6.90799E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-30	40	10	-27	38	6.90670E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-50	55	20	-46	53	6.90334E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-55	60	15	-51	58	6.90213E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
5	-90	30	5	-86	32	6.90205E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
0	-80	20	0	-77	22	6.89975E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
10	-55	40	10	-51	39	6.89902E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-35	50	15	-32	48	6.89756E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-55	70	10	-50	67	6.89748E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-10	-40	55	-10	-36	52	6.89482E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
10	-50	35	10	-47	35	6.89442E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-45	30	-5	-42	30	6.89375E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus

20	-55	60	20	-51	58	6.83511E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-15	-35	40	-15	-32	38	6.83288E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-50	65	20	-45	62	6.83177E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
5	-60	60	5	-55	58	6.82932E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-60	55	20	-56	53	6.82828E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-55	45	25	-51	44	6.82798E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
0	-35	25	0	-33	25	6.82794E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-90	25	5	-86	27	6.82775E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
5	-45	25	5	-42	25	6.82750E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
15	-80	45	15	-75	45	6.82402E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-90	20	0	-86	23	6.82318E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
15	-65	50	15	-61	49	6.82180E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-60	45	5	-56	44	6.82123E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-55	55	-5	-51	53	6.82115E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-60	65	10	-55	63	6.81956E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-5	-55	50	-5	-51	49	6.81707E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-35	55	5	-31	52	6.81566E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-10	-45	30	-10	-42	30	6.81376E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-10	-50	60	-10	-46	58	6.81375E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-80	45	5	-75	45	6.81253E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-65	50	20	-61	49	6.81228E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-40	25	-5	-38	25	6.81175E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
15	-65	55	15	-60	54	6.81110E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-85	40	-5	-81	41	6.81083E-0001	19	Parietal Lobe	Precuneus
10	-65	50	10	-61	49	6.81030E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-65	45	20	-61	45	6.81019E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-65	55	10	-60	54	6.80954E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-45	65	20	-41	62	6.80816E-0001	5	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
15	-45	25	15	-42	25	6.80770E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
10	-80	35	10	-76	36	6.80763E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
-15	-45	55	-15	-41	53	6.80743E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
20	-55	65	20	-50	62	6.80602E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
15	-60	65	15	-55	63	6.80598E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-60	45	25	-56	44	6.80544E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-40	60	-5	-36	57	6.80373E-0001	4	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
-5	-80	35	-5	-76	36	6.80321E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
0	-45	25	0	-42	25	6.80222E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-15	-45	40	-15	-42	39	6.80068E-0001	31	Frontal Lobe	Precuneus
15	-30	40	15	-27	38	6.80046E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-85	20	5	-81	23	6.79967E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
-5	-55	60	-5	-51	58	6.79939E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-60	50	25	-56	49	6.79935E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-60	60	20	-55	58	6.79908E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
20	-50	70	20	-45	67	6.79860E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
10	-40	65	10	-36	62	6.79638E-0001	4	Parietal Lobe	Paracentral Lobule
20	-35	45	20	-32	43	6.79530E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-65	55	20	-60	54	6.79427E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
15	-85	40	15	-81	41	6.79421E-0001	19	Parietal Lobe	Precuneus
0	-60	55	0	-56	53	6.79306E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-75	40	10	-71	40	6.79298E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus

0	-60	50	0	-56	49	6.79196E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-50	35	20	-47	35	6.79086E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
10	-65	60	10	-60	58	6.79039E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-60	40	10	-56	40	6.79027E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-65	60	15	-60	58	6.78826E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
10	-80	50	10	-75	50	6.78785E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-65	45	10	-61	45	6.78784E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-35	55	15	-31	52	6.78766E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-30	45	5	-27	43	6.78732E-0001	31	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-60	65	5	-55	63	6.78405E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-60	70	10	-55	67	6.78392E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
20	-55	70	20	-50	67	6.78273E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
0	-30	45	0	-27	43	6.78267E-0001	31	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
15	-70	50	15	-66	49	6.78208E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-65	55	5	-60	54	6.78186E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-70	50	20	-66	49	6.78011E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-40	65	15	-36	62	6.77983E-0001	4	Frontal Lobe	Postcentral Gyrus
-5	-55	45	-5	-51	44	6.77951E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-45	25	-5	-42	25	6.77931E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
20	-70	45	20	-66	45	6.77885E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-65	50	25	-61	49	6.77880E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-65	45	25	-61	45	6.77806E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-60	55	25	-56	53	6.77697E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-50	55	25	-46	53	6.77689E-0001	7	Parietal Lobe	Sub-Gyral
5	-65	50	5	-61	49	6.77651E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-30	45	10	-27	43	6.77582E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-50	35	-5	-47	35	6.77527E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
20	-80	45	20	-75	45	6.77442E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-10	-85	35	-10	-81	36	6.77173E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
0	-75	25	0	-72	27	6.77153E-0001	31	Occipital Lobe	Precuneus
20	-60	65	20	-55	63	6.77142E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
15	-70	55	15	-65	54	6.77141E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
15	-75	50	15	-70	50	6.76981E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-30	45	-5	-27	43	6.76949E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-65	60	20	-60	58	6.76849E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
20	-75	45	20	-71	45	6.76774E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-10	-50	40	-10	-47	39	6.76750E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-75	40	5	-71	40	6.76741E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-15	-35	50	-15	-32	48	6.76740E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
20	-70	55	20	-65	54	6.76595E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-5	-45	70	-5	-40	67	6.76464E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
20	-75	50	20	-70	50	6.76356E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-55	65	-5	-50	62	6.76338E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-75	35	5	-71	36	6.76269E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-40	65	5	-36	62	6.76239E-0001	4	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-65	60	5	-60	58	6.76227E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-75	30	0	-71	31	6.76163E-0001	7	Occipital Lobe	Cuneus
5	-90	20	5	-86	23	6.76078E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
10	-70	55	10	-65	54	6.76035E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-55	60	25	-51	58	6.76004E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule

15	-65	65	15	-60	63	6.75998E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
10	-65	65	10	-60	63	6.75861E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-10	-30	40	-10	-27	38	6.75857E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
25	-70	50	25	-66	49	6.75847E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-15	-40	55	-15	-36	52	6.75810E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-50	30	5	-47	30	6.75702E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
25	-70	45	25	-66	45	6.75700E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
10	-75	35	10	-71	36	6.75616E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-75	45	5	-71	45	6.75411E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-40	60	20	-36	57	6.75396E-0001	3	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-5	-80	20	-5	-77	22	6.75385E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
10	-90	35	10	-86	37	6.75243E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
25	-60	60	25	-55	58	6.75238E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
0	-60	45	0	-56	44	6.75203E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
0	-35	55	0	-31	52	6.75120E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
5	-30	25	5	-28	24	6.75043E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-50	65	-10	-45	62	6.74972E-0001	5	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
15	-75	55	15	-70	54	6.74971E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-50	60	25	-46	58	6.74868E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
0	-85	15	0	-82	18	6.74828E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
-5	-30	30	-5	-28	29	6.74804E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-75	55	20	-70	54	6.74730E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-70	55	25	-65	54	6.74617E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
5	-65	45	5	-61	45	6.74561E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-75	50	25	-70	50	6.74458E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-75	40	20	-71	40	6.74442E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
20	-65	65	20	-60	63	6.74433E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
0	-50	30	0	-47	30	6.74399E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
0	-80	45	0	-75	45	6.74321E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-10	-30	45	-10	-27	43	6.74291E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-75	30	5	-71	31	6.74276E-0001	7	Occipital Lobe	Cuneus
10	-70	40	10	-66	40	6.74158E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
10	-50	30	10	-47	30	6.74098E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
5	-95	25	5	-91	28	6.74022E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
25	-65	60	25	-60	58	6.73932E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-75	45	25	-71	45	6.73926E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
20	-45	30	20	-42	30	6.73891E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
25	-55	65	25	-50	62	6.73706E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
10	-65	40	10	-61	40	6.73539E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-60	40	5	-56	40	6.73386E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-35	25	-5	-33	25	6.73366E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-70	50	5	-66	49	6.73212E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-15	-50	50	-15	-46	48	6.73081E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
5	-70	55	5	-65	54	6.72965E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
5	-75	50	5	-70	50	6.72930E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-60	65	25	-55	63	6.72865E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-5	-55	70	-5	-50	67	6.72705E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
-15	-50	55	-15	-46	53	6.72679E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-50	65	25	-45	62	6.72635E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
5	-70	45	5	-66	45	6.72588E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus

-5	-75	25	-5	-72	27	6.72471E-0001	31	Occipital Lobe	Precuneus
20	-45	25	20	-42	25	6.72458E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-75	35	0	-71	36	6.72426E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-45	55	25	-41	53	6.72249E-0001	40	Parietal Lobe	Sub-Gyral
5	-65	65	5	-60	63	6.72148E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-65	65	25	-60	63	6.72041E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
25	-80	45	25	-75	45	6.71936E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
15	-75	35	15	-71	36	6.71863E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
25	-55	70	25	-50	67	6.71479E-0001	7	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus
0	-90	15	0	-87	18	6.71434E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
-15	-45	35	-15	-42	34	6.71350E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
30	-65	50	30	-61	49	6.71329E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
0	-65	50	0	-61	49	6.71274E-0001	7	Parietal Lobe	Precuneus
-5	-95	25	-5	-91	28	6.71172E-0001	19	Occipital Lobe	Cuneus
30	-60	50	30	-56	49	6.71170E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
-5	-50	30	-5	-47	30	6.71106E-0001	31	Parietal Lobe	Precuneus
-15	-45	60	-15	-41	57	6.71100E-0001	5	Frontal Lobe	Paracentral Lobule
30	-65	55	30	-60	54	6.71084E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule
30	-70	50	30	-66	49	6.71003E-0001	7	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule

Nota: x, y e z correspondem às coordenadas dos atlas MNI e Tailarich

Apêndice C. Voxels em que houve diferenças estatísticas na configuração de 64 canais, na banda alfa 2, entre os grupos CTL e DA na análise pelo eLORETA

X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	X(TAL)	Y(TAL)	Z(TAL)	VoxelValue	Brodmann area	Lobe	Structure
0	-35	30	0	-33	29	7.29258E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-35	35	0	-32	34	7.28896E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-35	30	-5	-33	29	7.26144E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-35	30	5	-33	29	7.22636E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-35	35	5	-32	34	7.21989E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-40	30	0	-37	30	7.18480E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-40	30	-5	-37	30	7.16112E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-40	30	5	-37	30	7.14636E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-40	35	0	-37	34	7.13061E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-40	35	5	-37	34	7.11687E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-30	30	0	-28	29	7.11373E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-40	25	-5	-38	25	7.10681E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-35	25	-5	-33	25	7.08568E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-40	25	0	-38	25	7.08205E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-5	-30	30	-5	-28	29	7.08116E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
0	-35	25	0	-33	25	7.06697E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-45	30	5	-42	30	7.05822E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-30	30	5	-28	29	7.05452E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
20	-65	10	20	-63	12	7.03965E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-45	30	0	-42	30	7.03939E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-45	35	5	-42	34	7.03102E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-40	25	5	-38	25	7.02050E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate

Nota: x, y e z correspondem às coordenadas dos atlas MNI e Tailarich

Apêndice D. Voxels em que houve diferenças estatísticas na configuração de 32 canais, na banda teta, entre os grupos CTL e LAD na análise pelo eLORETA

X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	X(TAL)	Y(TAL)	Z(TAL)	VoxelValue	Brodmann area	Lobe	Structure
0	-50	15	0	-48	16	-7.53235E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	15	5	-48	16	-7.52919E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-55	15	0	-53	16	-7.47459E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-55	15	5	-53	16	-7.44769E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-50	15	-5	-48	16	-7.44170E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-45	20	5	-43	21	-7.43748E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	20	5	-48	21	-7.41153E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-45	20	0	-43	21	-7.40757E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-55	15	-5	-53	16	-7.39956E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-50	20	0	-48	21	-7.38356E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-50	10	-5	-48	12	-7.38026E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	10	5	-48	12	-7.37961E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-55	10	-5	-53	12	-7.35041E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-55	10	5	-53	12	-7.32141E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-60	15	0	-57	17	-7.26901E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-60	10	-5	-58	12	-7.25817E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-50	5	-5	-48	7	-7.25132E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-45	5	-10	-43	7	-7.24056E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-50	20	-5	-48	21	-7.23232E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-50	5	-10	-48	7	-7.23191E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-60	15	5	-57	17	-7.22851E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-60	15	-5	-57	17	-7.22789E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-55	5	-5	-53	7	-7.22298E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-95	-15	-15	-93	-8	-7.22297E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-60	10	-15	-58	12	-7.22093E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-55	5	-10	-53	7	-7.21916E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-30	-25	15	-30	-24	15	-7.21898E-0001	13	Sub-lobar	Insula
0	-55	20	0	-52	21	-7.21265E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
10	-55	15	10	-53	16	-7.21213E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-55	20	5	-52	21	-7.20639E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-35	0	-10	-34	2	-7.20482E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-95	-20	-20	-93	-12	-7.19727E-0001	18	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
5	-50	5	5	-48	7	-7.19417E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-60	5	-10	-58	8	-7.19375E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-95	-15	-20	-93	-8	-7.19298E-0001	17	Occipital Lobe	Inferior Occipital Gyrus
5	-60	10	5	-58	12	-7.19134E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-35	0	-15	-34	2	-7.18915E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-95	-20	-15	-93	-12	-7.18328E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-60	5	-15	-58	8	-7.18201E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-55	5	-15	-53	7	-7.18152E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-65	10	-15	-63	12	-7.17946E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-40	0	-10	-39	2	-7.17645E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-35	-25	15	-35	-24	15	-7.17378E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-5	-60	5	-5	-58	8	-7.16894E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-75	0	-15	-73	4	-7.16460E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-80	0	-15	-78	4	-7.16378E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-45	0	-10	-44	2	-7.15510E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-100	-10	-20	-97	-4	-7.15418E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-70	0	-15	-68	3	-7.15353E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus

-20	-90	-15	-20	-88	-8	-7.14808E-0001	18	Occipital Lobe	Middle Occipital Gyrus
5	-55	5	5	-53	7	-7.14784E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-30	-5	-20	-29	-3	-7.14527E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-75	-5	-15	-73	-1	-7.14208E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-65	0	-15	-63	3	-7.14132E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-65	10	-10	-63	12	-7.14122E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-50	0	-10	-48	2	-7.14110E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-35	-25	10	-35	-24	10	-7.13787E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-15	-85	0	-15	-82	4	-7.13410E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-80	-10	-15	-78	-5	-7.13370E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-55	0	-10	-53	3	-7.13160E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-35	-5	-15	-34	-2	-7.13038E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-45	0	-15	-44	2	-7.12614E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-25	-10	-20	-25	-7	-7.12485E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-85	-15	-15	-83	-8	-7.12353E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-85	0	-20	-82	4	-7.12313E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-95	-5	-20	-92	0	-7.12237E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-60	0	-10	-58	3	-7.12214E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-55	0	-15	-53	3	-7.12180E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-35	-20	15	-35	-19	15	-7.12175E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-15	-95	-5	-15	-92	0	-7.12154E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-50	0	-15	-48	2	-7.11786E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-70	10	-15	-67	13	-7.11737E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-15	-70	-5	-15	-68	-1	-7.11731E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-90	-20	-15	-88	-12	-7.11101E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-70	5	-20	-68	8	-7.11062E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-60	10	-20	-58	12	-7.10859E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-65	0	-10	-63	3	-7.10821E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-65	10	-20	-63	12	-7.10794E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
10	-45	5	10	-43	7	-7.10609E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-90	-20	-20	-88	-12	-7.10484E-0001	18	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-25	-20	-10	-25	-20	-7	-7.10290E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-70	10	-20	-67	13	-7.10155E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
-10	-40	-5	-10	-39	-2	-7.09762E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-75	-10	-15	-73	-5	-7.09699E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-65	-5	-15	-63	-1	-7.09621E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-65	5	-20	-63	8	-7.09546E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-80	-10	-20	-78	-5	-7.09312E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-35	-5	-20	-34	-2	-7.09300E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-40	-5	-15	-39	-2	-7.09219E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-30	-10	-20	-29	-7	-7.08791E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-70	0	-20	-68	3	-7.08724E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-55	20	-5	-52	21	-7.08713E-0001	31	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-70	0	-10	-68	3	-7.08541E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-30	-30	15	-30	-28	15	-7.08244E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-20	-60	5	-20	-58	8	-7.08155E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-75	10	-20	-72	13	-7.08116E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-25	-30	-5	-25	-29	-3	-7.07892E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-60	-5	-15	-58	-1	-7.07778E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-20	-15	-20	-20	-12	-7.07750E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus

-15	-80	-15	-15	-78	-9	-7.07372E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-65	5	-5	-63	8	-7.07313E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-10	-45	-5	-10	-44	-2	-7.07291E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-95	-15	-10	-93	-8	-7.07150E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-65	10	-5	-63	12	-7.07119E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-65	0	-20	-63	3	-7.06956E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
5	-60	5	5	-58	8	-7.06872E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-35	-25	20	-35	-23	20	-7.06865E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-15	-45	-5	-15	-44	-2	-7.06657E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-70	-10	-15	-68	-5	-7.06634E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-90	0	-15	-87	4	-7.06593E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-35	-10	-15	-34	-7	-7.06588E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-70	-5	-20	-68	-1	-7.06558E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-15	-15	-20	-15	-12	-7.06482E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-55	-5	-15	-53	-2	-7.06300E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-75	-10	-20	-73	-5	-7.06232E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-85	5	-20	-82	9	-7.06076E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-25	-15	-20	-25	-11	-7.05938E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-70	-5	-10	-68	-1	-7.05814E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-50	-5	-15	-49	-2	-7.05730E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-65	-5	-10	-63	-1	-7.05658E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-80	-15	-20	-78	-9	-7.05634E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-75	-5	-10	-73	-1	-7.05503E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-60	-5	-10	-58	-1	-7.05377E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-55	-5	-10	-53	-2	-7.05311E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-35	-25	5	-35	-24	6	-7.04815E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-20	-65	-5	-20	-63	-1	-7.04780E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-75	0	-10	-73	4	-7.04774E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-85	-20	-20	-83	-13	-7.04600E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-15	-85	-20	-15	-83	-13	-7.04485E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-35	-10	-20	-34	-7	-7.04410E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-95	-20	-10	-93	-12	-7.04205E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-55	0	-20	-53	3	-7.04175E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-65	-10	-15	-63	-5	-7.04008E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-80	-5	-10	-78	0	-7.03966E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-75	10	-15	-72	13	-7.03904E-0001	23	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-70	-10	-20	-68	-5	-7.03804E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-80	-10	-10	-78	-5	-7.03801E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-25	-30	-10	-25	-29	-7	-7.03601E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-35	-30	15	-35	-28	15	-7.03528E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-5	-65	0	-5	-63	3	-7.03393E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-40	-10	-15	-39	-6	-7.02993E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-90	-25	-20	-88	-17	-7.02803E-0001	18	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-20	-80	10	-20	-77	13	-7.02760E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-10	-85	-15	-10	-83	-8	-7.02695E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-30	-15	-20	-30	-11	-7.02661E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-75	-10	-10	-73	-5	-7.02466E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-10	-15	-15	-10	-12	-7.02390E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-95	-20	-25	-93	-12	-7.02315E-0001	18	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-20	-75	-15	-20	-73	-9	-7.02308E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus

-10	-90	-20	-10	-88	-12	-7.02187E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-60	-10	-15	-59	-5	-7.01700E-0001	19	Occipital Lobe	*
0	-40	25	0	-38	25	-7.01660E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-20	-45	-5	-20	-44	-2	-7.01372E-0001	19	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-20	-20	-20	-20	-16	-7.01338E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-55	-5	-20	-53	-2	-7.01326E-0001	19	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-30	-30	20	-30	-28	20	-7.01310E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-15	-85	5	-15	-82	9	-7.01072E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-15	-20	-20	-15	-16	-7.01016E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-95	-10	-25	-92	-4	-7.00857E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
5	-40	25	5	-38	25	-7.00746E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-35	-30	20	-35	-28	20	-7.00597E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-15	-45	-10	-15	-44	-6	-7.00483E-0001	19	Limbic Lobe	Sub-Gyral
-20	-50	-5	-20	-49	-2	-7.00391E-0001	19	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-40	-10	-20	-39	-6	-7.00373E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-80	-20	-20	-78	-13	-7.00305E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-25	-90	-20	-25	-88	-12	-6.99839E-0001	18	Occipital Lobe	Inferior Occipital Gyrus
10	-35	0	10	-34	2	-6.99650E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-90	-15	-25	-88	-8	-6.99586E-0001	18	Occipital Lobe	Inferior Occipital Gyrus
-20	-70	-15	-20	-68	-9	-6.99564E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-40	-20	10	-40	-19	10	-6.99531E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-20	-25	-20	-20	-25	-16	-6.99293E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-40	-25	10	-40	-24	10	-6.99220E-0001	41	Temporal Lobe	Transverse Temporal Gyrus
-25	-30	-15	-25	-30	-11	-6.99001E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-35	-15	-20	-35	-11	-6.98971E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
10	-40	0	10	-39	2	-6.98579E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-80	0	-10	-78	4	-6.98396E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-10	-20	-15	-11	-16	-6.97913E-0001	34	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
5	-45	25	5	-42	25	-6.97671E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-70	10	-10	-67	13	-6.97650E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-45	-10	-20	-44	-6	-6.97535E-0001	19	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-25	-20	-25	-25	-16	-6.97481E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-55	-10	-20	-54	-6	-6.97371E-0001	19	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-100	-15	-10	-98	-8	-6.97342E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
10	-45	0	10	-44	2	-6.97183E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
5	-65	10	5	-63	12	-6.97078E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-65	-15	-20	-64	-9	-6.96936E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
0	-45	25	0	-42	25	-6.96855E-0001	31	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
-20	-65	15	-20	-62	17	-6.96766E-0001	31	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-95	0	-15	-92	5	-6.96693E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-50	-10	-20	-49	-6	-6.96508E-0001	19	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-95	-5	-25	-92	0	-6.96417E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-30	-20	-20	-30	-15	-6.96338E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-10	-20	-20	-11	-16	-6.96264E-0001	34	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-5	-70	0	-5	-68	3	-6.95973E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-25	-85	-15	-25	-83	-8	-6.95906E-0001	18	Occipital Lobe	Middle Occipital Gyrus
-5	-70	-5	-5	-68	-1	-6.95598E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-40	-15	-20	-39	-11	-6.95554E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-85	-20	-25	-83	-13	-6.95533E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-20	-15	-25	-20	-16	-20	-6.95528E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus

-20	-70	15	-20	-67	17	-6.95062E-0001	18	Occipital Lobe	Cuneus
10	-50	0	10	-48	2	-6.95047E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-40	-30	15	-40	-28	15	-6.94905E-0001	13	Sub-lobar	Insula
5	-65	5	5	-63	8	-6.94889E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-20	-25	-20	-20	-20	-6.94880E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-100	-10	-10	-97	-4	-6.94774E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-25	-35	-15	-25	-35	-11	-6.94772E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-20	-25	-25	-20	-20	-6.94722E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-40	-20	5	-40	-19	6	-6.94361E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-20	-60	-15	-20	-59	-10	-6.94346E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
0	-35	25	0	-33	25	-6.94331E-0001	23	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus
5	-35	25	5	-33	25	-6.94176E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-25	-30	-20	-25	-30	-15	-6.94052E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
10	-60	5	10	-58	8	-6.93751E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-25	-75	10	-25	-72	13	-6.93676E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-15	-80	10	-15	-77	13	-6.93588E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-25	-40	-10	-25	-39	-6	-6.93294E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-20	-75	15	-20	-72	17	-6.93268E-0001	31	Occipital Lobe	Precuneus
-25	-80	-15	-25	-78	-9	-6.93165E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-40	25	-5	-38	25	-6.92740E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-25	-70	10	-25	-67	13	-6.92599E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-20	-10	-25	-20	-11	-20	-6.92586E-0001	28	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-80	-20	-25	-78	-13	-6.92470E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus
-20	-85	10	-20	-82	13	-6.92429E-0001	17	Occipital Lobe	Cuneus
-40	-30	20	-40	-28	20	-6.92024E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-25	-25	-25	-25	-25	-20	-6.91899E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
10	-55	0	10	-53	3	-6.91837E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-70	5	-5	-68	8	-6.91767E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-20	-100	0	-20	-97	5	-6.91677E-0001	18	Occipital Lobe	Middle Occipital Gyrus
-25	-15	-30	-25	-16	-24	-6.91222E-0001	35	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-25	-70	5	-25	-68	8	-6.91157E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-25	-75	-10	-25	-73	-5	-6.91089E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
5	-65	0	5	-63	3	-6.90825E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-25	-40	-15	-25	-39	-11	-6.90792E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-40	-25	20	-40	-23	20	-6.90647E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-25	-35	-20	-25	-35	-15	-6.90601E-0001	36	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-40	-20	15	-40	-19	15	-6.90397E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-25	-75	-20	-25	-74	-13	-6.90091E-0001	19	Occipital Lobe	Fusiform Gyrus

Nota: x, y e z correspondem às coordenadas dos atlas MNI e Tailarich

Apêndice E. Voxels em que houve diferenças estatísticas na configuração de 64 canais, na banda teta, entre os grupos CTL e LAD na análise pelo eLORETA

X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	X(TAL)	Y(TAL)	Z(TAL)	VoxelValue	Brodmann area	Lobe	Structure
-5	-50	10	-5	-48	12	-7.34210E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
0	-50	15	0	-48	16	-7.29103E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	10	5	-48	12	-7.27898E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-50	15	-5	-48	16	-7.26807E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-55	10	-5	-53	12	-7.26774E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-50	5	-5	-48	7	-7.26430E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-45	5	-10	-43	7	-7.25543E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	15	5	-48	16	-7.25126E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-50	5	-10	-48	7	-7.24803E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-35	-25	10	-35	-24	10	-7.22481E-0001	13	Sub-lobar	Insula
5	-45	20	5	-43	21	-7.21398E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-55	5	-5	-53	7	-7.21003E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-55	5	-10	-53	7	-7.20802E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	5	5	-48	7	-7.20244E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-35	0	-10	-34	2	-7.18130E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-55	5	-15	-53	7	-7.16532E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-40	0	-10	-39	2	-7.16502E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-30	-25	15	-30	-24	15	-7.16156E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-10	-45	0	-10	-44	2	-7.15353E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-35	-25	5	-35	-24	6	-7.15201E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-15	-35	0	-15	-34	2	-7.14863E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
0	-45	20	0	-43	21	-7.14423E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-50	0	-10	-48	2	-7.14119E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-30	-30	15	-30	-28	15	-7.14064E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-35	-30	15	-35	-28	15	-7.13815E-0001	13	Sub-lobar	Insula
-35	-25	15	-35	-24	15	-7.13126E-0001	13	Sub-lobar	Insula
10	-45	5	10	-43	7	-7.12863E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-60	5	-10	-58	8	-7.12104E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-10	-85	-15	-10	-83	-8	-7.12042E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-55	0	-10	-53	3	-7.11822E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-80	-10	-10	-78	-5	-7.11815E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
5	-55	5	5	-53	7	-7.11738E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-55	15	-5	-53	16	-7.11709E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-60	5	-5	-58	8	-7.11530E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-90	-20	-10	-88	-12	-7.11177E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
5	-55	10	5	-53	12	-7.10336E-0001	29	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-80	-5	-10	-78	0	-7.09644E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-75	-5	-10	-73	-1	-7.09478E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-45	0	-15	-44	2	-7.08465E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus

-5	-60	10	-5	-58	12	-7.08370E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-10	-60	0	-10	-58	3	-7.08158E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-95	-20	-10	-93	-12	-7.07944E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-75	-10	-10	-73	-5	-7.07703E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-70	-5	-5	-68	-1	-7.07638E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-60	10	-15	-58	12	-7.07530E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-15	-50	0	-15	-48	2	-7.07462E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-80	-10	-5	-78	-5	-7.07215E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-85	-15	-5	-83	-8	-7.06924E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-60	5	-15	-58	8	-7.06684E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-90	-20	-5	-88	-12	-7.06494E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-65	0	-5	-63	3	-7.06320E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-70	-5	-10	-68	-1	-7.06223E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-55	0	-15	-53	3	-7.06129E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-40	-5	-10	-39	-2	-7.06119E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-65	0	-10	-63	3	-7.04850E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-45	-5	-10	-44	-2	-7.04817E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-35	-5	-15	-34	-2	-7.04591E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-95	-20	-15	-93	-12	-7.04567E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-55	-5	-10	-53	-2	-7.04327E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-65	-5	-10	-63	-1	-7.04186E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-20	-30	-5	-20	-29	-3	-7.04153E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-5	-70	0	-5	-68	3	-7.04095E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-70	0	-10	-68	3	-7.04094E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-60	-5	-10	-58	-1	-7.04037E-0001	19	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-85	-15	-15	-83	-8	-7.03110E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
0	-55	15	0	-53	16	-7.03059E-0001	23	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
10	-40	0	10	-39	2	-7.02956E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-15	-90	-20	-15	-88	-12	-7.02801E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-10	-75	0	-10	-73	4	-7.02752E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-90	-15	-5	-88	-8	-7.02515E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
10	-35	0	10	-34	2	-7.02472E-0001	27	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
10	-45	0	10	-44	2	-7.02324E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
-10	-95	-15	-10	-93	-8	-7.02065E-0001	17	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-15	-80	-10	-15	-78	-5	-7.02064E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
-5	-85	-10	-5	-83	-4	-7.01910E-0001	18	Occipital Lobe	Lingual Gyrus
0	-50	20	0	-48	21	-7.01664E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
5	-50	20	5	-48	21	-7.00772E-0001	30	Limbic Lobe	Posterior Cingulate
-5	-65	5	-5	-63	8	-7.00358E-0001	30	Occipital Lobe	Cuneus
-15	-40	-5	-15	-39	-2	-7.00207E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus
10	-50	0	10	-48	2	-6.99902E-0001	30	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus

Nota: x, y e z correspondem às coordenadas dos atlas MNI e Tailarich